Aus dem Institut für Veterinär-Pharmalogie und -Toxikologie
der Freien Universität Berlin
ehemaliger Direktor: Professor Dr. H. Kewitz

Untersuchungen zur Therapie der Thalliumvergiftung des Hundes

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Veterinärmedizin
an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Michael Kunde
Tierarzt aus Berlin

Berlin 1970
Journal-Nr. 698

Aus dem Institut für Veterinär-Pharmalogie und -Toxikologie
der Freien Universität Berlin
ehemaliger Direktor: Professor Dr. H. Kewitz

Untersuchungen zur Therapie der Thalliumvergiftung des Hundes

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Veterinärmedizin
an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Michael Kunde

Tierarzt aus Berlin

Berlin 1970
Journal-Nr. 698

Gedruckt mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof. Dr. med.vet. K. Bronsch
Referent: Prof. Dr. med. H. Kewitz
Korreferent: Prof. Dr. med.vet. W. Renk

Tag der mündlichen Prüfung: 11. Februar 1970

Inhaltsverzeichnis

Einleitung

a) Vorkommen der Thalliumvergiftung 4
b) Resorption, Verteilung und Ausscheidung von Thallium 5
c) Wirkungsweise von Thallium 7
d) Therapie der Thalliumvergiftung 9

Eigene Untersuchungen

I. Methodik

a) Tiermaterial 17
b) Verwendete Substanzen 18
c) Durchführung der Versuche 19
d) Bestimmung des Thalliumgehaltes in Harn, Kot und Organen 19

II. Ergebnisse

a) Normalverlauf der Thalliumausscheidung nach einmaliger intramuskulärer Applikation von 5 mg/kg Tl^+ 21
b) Versuche zur Beschleunigung der Thalliumausscheidung beim Hund
1) Dithizon, oral 25
2) Agar-Agar 32
3) Aktivkohle 34
4) Aktivkohle und Dithizon 38
5) Cellulose 44
6) Berliner Blau 44
7) Kaliumchlorid, oral 49
8) Penicillamin, iv. 51
9) Thioctsäure, iv. 55
10) Aminoaethylisothiuronium (AET) 55
11) Diätversuche 55
c) Morphologische Befunde an Haarwurzeln bei der Thalliumvergiftung 64

Besprechung der Versuchsergebnisse 66

Zusammenfassung 73

Literaturverzeichnis 75

Einleitung

a) Vorkommen der Thalliumvergiftung

Seit dem Jahre 1920 wird Thallium (Tl) in Deutschland als Rattengift verwendet und führt deshalb auch häufiger zu Vergiftungen von Haustieren. Besonders gefährdet sind Hunde und Katzen, da sie gelegentlich thalliumhaltige Köder oder vergiftete Nager fressen können. Thalliumsalze sind chemisch sehr stabil. Sie erregen bei Tieren keinerlei Abscheu gegen die Aufnahme, weil sie keinen besonderen Geruch oder Geschmack besitzen.

Thallium gehört zu den Giften, die oft ausgesprochen protrahiert verlaufende und nicht akut zum Tode führende Erkrankungen hervorrufen. Von toxikologischem Interesse sind die Salze des einwertigen Thalliums, d. h. die Thallo-Verbindungen. Die höchste Toxizität besitzt das Thalliumsulfat – Tl_2SO_4 –, gefolgt vom Thalliumacetat – CH_3COOTl – und dem Thalliumnitrat – $TlNO_3$ –. Die dreiwertigen Thalli-Verbindungen sind für die Schädlingsbekämpfung ohne Bedeutung.

Folgende thalliumhaltige Rodentizide wurden bisher in der Bundesrepublik Deutschland amtlich auf ihre Wirksamkeit gegen Nagetiere geprüft und anerkannt:

Th-Universal flüssig	(Heldmann)	zur Bereitung von Frischködern
Tharattin	(Hentschke)	
Zelio-Giftpaste	(Bayer)	
Zelio-Giftkörner	(Bayer)	als Giftgetreide

(Pflanzenschutzmittel-Verzeichnis 1968)

Für die Präparate ist als Wirksubstanz Tl_2SO_4 bis zu einem Gehalt von 3 % zugelassen worden. Eine detaillierte Rezeptur ist nicht allgemein zugänglich.

Schädlingsbekämpfungsunternehmen, die in behördlichem Auftrag arbeiten, verwenden im allgemeinen eines der anerkannten Rodentizide. Jedoch sollen die thalliumhaltigen Präparate seltener angewendet werden als Cumarin-Derivate, Zinkphosphid und Scillirosid. Thallium wird angeblich nur eingesetzt, wenn die Vergiftung von Haustieren durch Köder oder vergiftete Ratten und Mäuse nicht wahrscheinlich ist (Becker 1965). Mitunter kann aber auch infolge der Widerstandsfähigkeit mancher Wühlmausarten gegen Antikoagulantien nichts anderes übrig bleiben, als Thalliumpräparate

auszulegen (Becker 1968).

Bei den in der Zeit von März 1966 bis April 1969 am Institut für Veterinär-Pharmakologie und -Toxikologie der Freien Universität Berlin durchgeführten Untersuchungen fand sich im Harn, im Kot oder in Organteilen von 32 Hunden und 12 Katzen Thallium. Das Untersuchungsmaterial stammte von Tieren, die in der Klinik für kleine Haustiere der Freien Universität Berlin vorgestellt, oder die im Institut für Veterinär-Pathologie seziert worden waren. Vermutlich lassen sich Vergiftungen oft auch auf Rattenbekämpfungsmaßnahmen zurückführen, die von Grundstückseigentümern in eigener Verantwortung durchgeführt werden, obwohl in West-Berlin ganzjährig eine gezielte Herdbekämpfung auf Kosten der jeweiligen Bezirksgesundheitsämter veranlaßt werden kann (Becker 1969).

Die Giftigkeit der Thalliumsalze geht aus der folgenden Aufstellung hervor:

Tierart	Präparat	LD	mg Tl^+/kg	Applikationsweise	Autor
Ratte	Tl_2SO_4	50	41,2	sc.	Truhaut (1958)
"	"	50	32,8	iv.	"
"	"	50	45,6	p.o.	"
Maus	"	90	36,0	ip.	Stavinoha u. Mitarb. (1959)
Hund	"	5	12-15	?	Gettler u. Weiss (1943)
"	CH_3COOTl	5	14,4	p.o.	Merck-Index (1958)
"	$TlNO_3$	100	34,5	p.o.	"

Tab. 1 Die Toxizität verschiedener Thalliumsalze

b) Resorption, Verteilung und Ausscheidung von Thallium

Thalliumsalze diffundieren gut durch Membranen tierischer Gewebe. Deshalb können sie nicht nur über die Schleimhäute des Darmes oder über die Lunge, sondern auch über die äußere Haut in den Körper eindringen. Gettler und Weiss (1943) zitieren einige Arbeiten, in denen über Vergiftungsfälle nach Anwendung thalliumhaltiger Enthaarungssalben berichtet wird.

Nach Leopold u. Mitarb. (1969) wird Thallium bei Ratten schneller als andere Schwermetalle gleichermaßen aus Jejunum und Ileum resorbiert. Das läßt darauf schließen, daß für die Thalliumresorption kein spezieller Mechanismus verantwortlich ist, wie bei manchen physiologisch notwendigen Metallen, die aus der Nahrung aufgenommen werden, z. B. Eisen oder Calcium. Über die Aufnahme des Thalliums aus dem Duodenum gibt es keine Angaben. Im Blut liegt Thallium annähernd gleichmäßig verteilt im Plasma und in den Blutkörperchen vor (Thyresson 1951) . Das Ausmaß der Bindung an Plasmaproteine ist nicht bekannt.

Aus dem Blut verschwindet Thallium verhältnismäßig rasch, indem es in die verschiedenen Körpergewebe und Organe eindringt, aus denen es allmählich wieder freigesetzt werden kann . Thyresson (1951) injizierte Ratten 40 mg/kg $TlNO_3$ subkutan und fand nach 24 Stunden nur 0,3 % der applizierten Dosis im Blut wieder. Denselben Prozentsatz fand Lund (1956) 24 Stunden nach intraperitonealer Applikation von 10 mg/kg Tl_2SO_4 bei Ratten.

Die Verteilung von Thallium auf die verschiedenen Organe in Abhängigkeit von der Zeit nach einmaliger Applikation hat Kaltenmaier (1956) an Ratten untersucht. Außer in der Niere und im Dickdarm erreicht die Thalliumkonzentration der Organe erst am 4. oder 5. Tag den Höchstwert. In den für die Ausscheidung verantwortlichen Organen, d.h. in den Nieren und im Darm, ist das Maximum der Thalliumkonzentration bereits innerhalb von 24 Stunden erreicht. Das fanden auch Thyresson (1951) und Lund (1956) an Ratten. Hunde (Shaw 1933) und Kaninchen (Testoni 1933, Truhaut 1958) scheiden den größeren Teil des Thalliums über die Nieren aus, Ratten dagegen über den Darm (Thyresson 1951, Lund 1956, Schwetz u. Mitarb. 1967, Heydlauf 1969). Das Verhältnis von Harn- zu Kotausscheidung beträgt demnach beim Hund 1,5 : 1, beim Kaninchen 1,5 : 1 und bei der Ratte 1: 2.

Die Sekretion mit dem Magensaft spielt eine untergeordnete Rolle. Die Konzentration des Magensaftes an Thallium hängt vom Thalliumgehalt des Serums ab und überschreitet diese nie (Frey u. Schlechter 1939, Lund 1956). Für den Anstieg der Thalliumkonzentration im Dünndarm machen Frey und Schlechter die Sekretion von Thallium mit der Galle verantwortlich. Lund fand allerdings an Ratten den gleichen Anstieg im gesamten Darminhalt auch nach Ligatur des Hauptgallenganges.

In der Niere werden ca. 60 % des filtrierten Thalliums in den Nierentubuli rückresorbiert (Lund 1956). Die Konzentration von Thallium im Harn kann je nach Harnmenge erheblich variieren (Chamberlain u. Mitarb. 1958).
Ein geringer, quantitativ noch nicht bestimmter Teil wird mit der Milch, dem Speichel, dem Schweiß und der Tränenflüssigkeit ausgeschieden (Frey u. Schlechter 1939, Butcher 1964, Gehring u. Hammond 1967). Die Elimination von Thallium aus dem tierischen Organismus erfolgt nach einer Exponentialfunktion (Lund 1956, Truhaut 1958, Arnold u. Mitarb. 1964, Gehring u. Hammond 1967).

Aus den zitierten Arbeiten läßt sich bei Ratte, Kaninchen, Hund und Mensch eine biologische Halbwertszeit des Thalliums von 1 bis 2 Wochen ableiten.

c) Wirkungsweise von Thallium

Überwiegend wird heute die Affinität von Thallium zu den Sulfhydryl-Gruppen für die Wirkung auf den tierischen Organismus verantwortlich gemacht (Gross u. Mitarb. 1948, Grosfeld u. Coremans 1962, Mrozikiewicz u. Widy 1962, Wald u. Fanti 1962). Wie verschiedene andere Metallkationen geht es vermutlich über die Zwischenstufe eines Merkaptid-Anions eine Ionenbindung mit Sulfhydryl-Gruppen ein.

SH-Gruppen sind essentielle Bestandteile von Enzymen und Membranen und spielen im Glutathion eine wichtige Rolle für das Redoxpotential in den Zellen. Durch Bindung von Thallium könnten SH-Gruppen bestimmter Enzyme außer Funktion gesetzt werden, oder durch Änderung der sterischen Konfiguration der Enzyme könnte sich ihre katalytische Funktion ändern.

In vitro hemmt Thallium in der Konzentration von 10^{-3} M die Atmung von Haut-, Gehirn- und Nierengewebe. Die anaerobe Glykolyse dagegen ist weniger empfindlich, denn sie wird bei der gleichen Konzentration nur geringfügig vermindert (Thyresson 1950).

Aus einer mehr gezielten histochemischen Untersuchung an der Haut chronisch vergifteter Ratten geht hervor, daß eines der gehemmten Enzyme die Succinatdehydrogenase in den Bulbuszellen ist (Butcher 1964). Einen Effekt auf bestimmte ATPasen in den Granula des Nebennierenmarks und der Milznerven des Rindes fanden

Burger u. Starke (1969). Die Untersuchungen gehen auf die Beobachtung von Tachykardie und Blutdrucksteigerung, einhergehend mit erhöhter Noradrenalin- und Adrenalinausscheidung im Harn, bei der Thalliumvergiftung zurück.
Stärker als einwertiges Thallium, das bis 10^{-3} M unwirksam war, hemmte dreiwertiges Thallium die ATPase-Aktivität, und zwar wurden die ATPasen des NNM bereits durch $3x\ 10^{-5}$ M, die der Milznerven durch $5x\ 10^{-6}$ M Tl^{3+} vollständig gehemmt.
Eine Eiweißfällung trat erst bei 10^{-4} M Tl^{3+} ein. Die Autoren bringen die Hemmung der ATPase-Aktivität mit der Verminderung der Speicherfähigkeit für Amine in Zusammenhang. Jedoch ist nicht bekannt, ob und in welchem Umfang einwertiges Thallium im Organismus oxydiert werden kann.

Der Mechanismus, über den die Hautveränderungen und der Haarausfall bei der Thalliumvergiftung zustande kommen, ist noch nicht aufgeklärt. Störungen in der Keratinsynthese (Grosfeld u. Coremans 1962, Flesch 1963), mangelhafte Zelldifferenzierung (Thyresson 1951 a) oder allgemeine Zelldystrophie im Follikelbereich (Rauschke 1963, Butcher 1964, Herzberg 1966/67, Kostanecki u. Kwiatkowska 1966) wurden erwogen. Da nur das wachsende Haar durch Thallium geschädigt wird, kann eine vollständige Epilation bei Ratten und Mäusen nur erzielt werden, solange sich alle Haare in etwa dem gleichen anagenen Entwicklungsstadium befinden, d.h. nur in den ersten Tagen nach der Geburt (Königsbauer 1950, Thyresson 1951 a, Butcher 1964). Bisher steht noch nicht fest, ob der Haarverlust, der 8 bis 12 Tage nach einer toxischen Dosis auftritt, durch intrafollikulären Abbruch oder durch Herausfallen der unversehrten Haare bedingt ist (Arnold u. Mitarb. 1964, Kostanecki u. Kwiatkowska 1966, Herzberg 1966/67).
Widy (1959) fand, daß bei einem Teil der Haare die Wurzeln spitzkeglig geworden sind und dunkle spindelförmige Einlagerungen tragen. Er deutet die dunklen Banden als Melanin, das durch die katalytische Wirkung von Thallium aus farblosem Protomelanin entstehen könne. Ähnliche Veränderungen konnte er bei Tieren auch durch Wismut und Uran hervorrufen. Ludwig (1961) bestätigte die Befunde von Widy, führte jedoch die dunklen Teile der Haarwurzeln auf Lufteinschlüsse zurück, die einen intrafollikulären Bruch der Haare verursachen. Rauschke (1963), der die Untersuchungen weiterführte, hat die spitzkeglige Wurzelform als normale Erscheinung bei Papillenhaaren angesehen. Besonders an diesen Papillenhaaren fand er "lichtundurchlässige"

Einlagerungen, während die vollständig verhornten Wurzeln von Kolbenhaaren nur in geringem Maße Einschlüsse aufwiesen. Gleichzeitig fand er Thallium angeblich nur in den Teilen des Haares, die Einlagerungen aufwiesen, aber nicht in anderen Haarabschnitten. Specht und Rohner (1959/60) haben diesen Befund nicht bestätigt. Sie wiesen Thallium in allen Teilen des Haares nach. Offenbar bleibt das Thallium in den Haaren besonders lange liegen. Deshalb kann es gelegentlich hier noch nach Monaten nachgewiesen werden, wenn im Urin längst nichts mehr zu finden ist (Chobot-Maciejewska u. Mitarb. 1964).

d) Therapie der Thalliumvergiftung

Ein spezifisches Antidot gegen Thallium gibt es nicht. Ziel der Behandlung ist die möglichst rasche Elimination des Thalliums oder seine Überführung in eine unschädliche Form. Der erste Weg ist der einzige, der heute beschritten wird. Grundsätzlich kommen Adsorbentien in Frage, die durch den Darmtrakt geschickt werden, oder chemische Stoffe, die Thallium besonders fest binden und daher mitnehmen, wenn sie über den Kot oder Harn ausgeschieden werden. Als einfaches und billiges Adsorbens kann Aktivkohle verwendet werden. Da vergiftete Tiere jedoch meistens erst viele Tage nach der Thalliumaufnahme zum Tierarzt kommen, wird davon wenig Gebrauch gemacht, denn die Resorption des Giftes gilt als abgeschlossen, und ein Effekt wird zu diesem Zeitpunkt nicht mehr für möglich gehalten.
Auch Bariumsulfat und Pektine wurden als Adsorbentien bei der experimentellen Thalliumvergiftung erprobt, aber von Bokk und Il'in (1965) als unwirksam bezeichnet.
Kationenaustauscher wurden von Lund (1956 a) erprobt. Obwohl der Austauscher Dowex 50 in der Na-Form viel Thallium annimmt, war in vivo bei Ratten keine vermehrte Thalliumausscheidung mit dem Kot zu erzielen. Unter mehreren anderen Kationenaustauschern, die Bokk und Il'in (1965) untersuchten, führte nur Zirkoniumphosphat zu einer erhöhten Thalliumausscheidung.

Ein anderer Weg wird bei der Anwendung von Diuretika versucht. Dadurch soll eine vermehrte Thalliumausscheidung durch Steigerung der Harnmenge bewirkt werden.

Außerdem rufen viele Diuretika eine verstärkte K^+-Ausscheidung hervor, und unter der Vorstellung, daß Thallium sich so ähnlich verhält wie K^+, könnte eine gesteigerte Thalliumausscheidung erwartet werden. Mit Azetazolamid (Diamox (R)) und mit Hg-Diuretika wurde jedoch kein Erfolg erzielt (Lund 1956 a). Günstiger wirkte sich die osmotische Diurese aus, die Roche u. Mitarb. (1964) durch intravenöse Infusion von hypertoner Glukose-Lösung herbeiführten. Die Ausschwemmung von Thallium mit dem Harn konnte bei einem Patienten während eines 8-tägigen Behandlungszeitraumes auf diese Weise erheblich gesteigert werden.

Untersuchungen über die Nieren-Clearance von Thallium brachten Lund (1956) auf den Zusammenhang zwischen K^+- und Tl^+-Ausscheidung. Während eine durch Na_2SO_4 hervorgerufene Diurese bei Kaninchen nur eine leichte Erhöhung der Thalliumausscheidung hervorrief, trat nach K_2SO_4-Infusion eine Steigerung um ca. 80 % auf. Lund schließt daraus auf einen gemeinsamen Sekretionsmechanismus für K^+ und Tl^+ in den distalen Abschnitten der Nierentubuli. Bei Ausscheidungsmessungen an Ratten konnte er durch orale Applikation von 0,5 g/kg KCl an 4 aufeinanderfolgenden Tagen eine Erhöhung der Thalliumausscheidung im Harn um 47 % erzielen (Lund 1956 a) . Beim Hund wurde nach K^+-Infusion ein Anstieg der Thalliumkonzentration des Plasmas beobachtet, was darauf schließen läßt, daß intrazellulär gebundenes Thallium freigesetzt wurde. Außerdem wurde vermehrt Aldosteron ausgeschüttet. Aldosteron steigert die Rückresorption von Na^+ und die Sekretion von K^+ in den distalen Tubulusabschnitten. Ob dabei auch eine Sekretionsförderung von Tl^+ bewirkt wird, ist nicht gesichert. Für eine solche Annahme spricht, daß Ratten nach Adrenalektomie weniger Thallium mit dem Harn ausscheiden. Aber bei Hunden ist es genau umgekehrt, die Thalliumausscheidung wird nämlich durch Desoxycorticosteron gehemmt (Gehring u. Hammond 1967).

Da Thallium mit EDTA keinen stabilen Komplex bildet (Marczenko 1959), ist die Anwendung dieses Stoffes von vornherein nicht erfolgversprechend. Bis auf wenige Ausnahmen - zitiert bei Mrozikiewicz und Widy (1962) - wurden keine Behandlungserfolge mit EDTA bekannt (Chamberlain u. Mitarb. 1958, Astolfi 1961

Heyndrickx u. Mitarb. 1962, Mrozikiewicz u. Widy 1962, Reed u. Mitarb. 1963, Skelley u. Gabriel 1964, Smith u. Doherty 1964, Astolfi u. Mitarb. 1965, Verstraete u. Mitarb. 1965).

Eine andere Behandlung von Thalliumvergiftung besteht darin, Tl^+ durch intravenös gegebenes NaJ als TlJ zu fällen und dadurch zu inaktivieren (Munch u. Mitarb. 1933). Anschließend soll eine stufenweise Elimination durch Natriumthiosulfat eingeleitet werden. Gettler und Weiss (1943) sowie Działek (1965) haben Zweifel an der Richtigkeit des von Munch postulierten Entgiftungsmechanismus geäußert, denn einmal erweist sich auch gefälltes TlJ nach oraler Applikation als toxisch, zum anderen war es nicht möglich, TlJ mittels $Na_2S_2O_3$-Zusatz zu lösen. Bisher wurden bei der praktischen Anwendung keine Erfolge erzielt (Thyresson 1951, Chamberlain u. Mitarb. 1958, Heyndrickx 1957, Reed u. Mitarb. 1963, Skelley u. Gabriel 1964, Działek 1965).

Die meisten Substanzen, die zur Behandlung der Thalliumvergiftung verwendet werden, enthalten Schwefel. Zu ihm hat Thallium, ähnlich wie andere Metalle, eine große Affinität.
Die einfachste Verbindung dieser Art ist der Schwefelwasserstoff, der in stabilisierter Form wirksamer Bestandteil im "Antidot Metallorum Sauter" ist. Er wird zur Fällung von Thallium im Magen-Darm-Trakt empfohlen (Moeschlin 1952). Działek (1965) erprobte diese Verbindung am Meerschweinchen und stellte fest, daß das "Antidot Metallorum Sauter" die Überlebenszeit der Versuchstiere nicht verlängerte. Das Präparat wurde unmittelbar oder 30 Minuten nach oraler Thallium-Gabe verabreicht. Außerdem erwies sich gefälltes Tl_2S als toxisch.

Das in der analytischen Chemie zur Bestimmung verschiedener Schwermetalle verwendete Dithizon (Dz) - $C_6H_5NNCSNHNHC_6H_5$ - bildet auch mit Thallium ein stabiles Komplexsalz. Darum lag es nah, zu prüfen, ob die Thalliumausscheidung mit dem Harn oder dem Kot durch Bindung von Tl^+ an Dz gefördert werden kann. Da die Stabilität des Tl-Dz-Komplexes im alkalischen Milieu (oberhalb pH 9) zunimmt (Koch u. Koch-Dedic 1964), konnte in vivo von vornherein nur eine begrenzte Wirksamkeit erwartet werden. Die Resultate der experimentellen und klinischen Erprobung werden in der folgenden Zusammenstellung wiedergegeben:

Autor	Spezies	Dithizon-Dosis (mg/kg)	Thallium-Dosis (mg/kg)	Erfolg
Lund (1956 a)	Ratte	tgl. 20 p.o. (nach 24 h)	Tl_2SO_4 = 10 ip.	vermehrt Thallium im Kot
"	"	tgl. 20 p.o. (nach 24 h) an 5 Tagen	Tl_2SO_4 = 30 sc. (LD 100)	Überlebensrate 100 %
Chamberlain u. Mitarb. (1958)	Mensch	tgl. 40 p.o.	?	Verschlechterung des Allgemeinzustandes des Patienten
"	"	tgl. 20 p.o.	?	Abschwächung der Vergiftungssymptome
"	"	1x 20 iv.	?	Tod nach 12 h
Stavinoha u. Mitarb. (1959)	Maus	1x 100 p.o.	Tl_2SO_4 = 44,5 ip. (LD 90)	Überlebensrate 50 - 55 %
Mather u. Low (1960)	Hund 5 Tiere	3x tgl. 70 p.o.	?	Genesung des behandelten Tieres
Astolfi (1961)	Kaninchen	tgl. 40 p.o.	Tl_2SO_4 = 22,5 p.o.	höhere Mortalität als Kontrollgruppe
"	"	tgl. 15 p.o.	"	verlängerte Überlebenszeit
Reed (1963)	Mensch	?	?	Dz-Therapie nicht erfolgreicher als symptom. Therapie
Skelley u. Gabriel (1964)	Hund	3x tgl. 70 p.o.	?	11 von 18 Tieren innerhalb von 10 Tagen gestorben
Smith u. Doherty (1964)	Mensch	tgl. 20 p.o. an 5 Tagen (nach 4 - 5 Wochen)	?	Abschwächung d. Symptome, keine vermehrte Tl-Ausscheidung mit Harn

Autor	Spezies	Dithizon-Dosis (mg/kg)	Thallium-Dosis (mg/kg)	Erfolg
Działek (1965)	Meer-schweinch.	4 x tgl. 25 p.o.	CH_3COOTl= 2o p.o.	
		sofort		5/5 überleben
		nach 1 h		4/5 überleben
		nach 24 h		2/5 überleben
"	"	1 x tgl. 1oo im.	"	
		nach 1 h		3/5 überleben
		nach 24 h		0/5 überleben
Verstraete u. Mitarb. (1965)	Hund	tgl. 7o p.o. am 8., 14., u. 17. Tag	Tl (I) = 8	keine vermehrte Tl-Ausscheidung mit Harn, tödl. Ausgang
Kumatowski u. Polakowski (1966)	Ratte	tgl. 2o p.o. nach 25 h	Tl_2SO_4=3o	vermind. Letalität
Schwetz u. Mitarb. (1967)	Ratte	tgl. 2oo p.o.		Tod einiger Tiere
"	"	tgl. 2o p.o. nach 24 h	Tl (I)= 10 ip.	vermehrt Tl im Kot

Tab. 2 Übersicht über die Therapie-Versuche mit Dithizon bei Thalliumvergiftungen.

Ein in manchen Arbeiten nicht genügend hervorgehobener Nachteil des Dithizons besteht in seiner erheblichen Toxizität. Alcade u. Mitarb. (1952) fanden bei Untersuchungen über die diabetogene Wirkung von Dithizon, die eine Folge der Affinität zu Zink sein soll, daß viele Versuchshunde bereits nach 30 mg/kg Dz iv. an einem hochgradigen Lungenödem starben. Es ist nicht bekannt, in welcher Menge oral gegebenes Dithizon aus dem Darm resorbiert wird.

Eine weitere S-haltige Verbindung, die angewendet wurde, ist das Diäthyldithiocarbamat (DEDC) - $(C_2H_5)_2NCSSH$ -, ein Reduktionsprodukt des Disulfirams. Die Substanz reagiert gut mit Cu^{2+}, wobei das zweiwertige Kupfer-Ion zu der einwertigen Form reduziert wird. Erfolgreich wurde DEDC von Sunderman (1967) bei der Therapie einer Thalliumvergiftung eingesetzt. Die Ausscheidung mit dem Harn stieg nach oraler DEDC-Applikation auf das 3-fache, und der Patient konnte vollkommen geheilt werden. Ratten erhielten mit dem Futter bis zu 87 mg/kg/Tag, ohne daß die Futteraufnahme beeinträchtigt wurde. Nach 17,6 mg/kg/Tag DEDC, 7 Tage lang gegeben, trat bei den Tieren eine starke Diurese ein, die zu einer erhöhten Thalliumelimination mit dem Harn führte. Wurde vorher kein Thallium appliziert, blieb die Diurese aus (Schwetz u. Mitarb. (1967). Bass (1965) empfiehlt für die klinische Anwendung beim Menschen die intravenöse Infusion von 25 mg/kg DEDC in Phosphatpuffer von pH 7,4. Danach folgt ein starker Konzentrationsanstieg von Thallium im Harn. Stavinoha u. Mitarb. (1959) erzielten bei Mäusen, die 24 h nach der Verabfolgung der LD 9o von Tl_2SO_4 mit 365 mg/kg DEDC ip. behandelt wurden, eine Herabsetzung der letalen Wirkung auf 7o %.

Dimercaptopropanol (BAL) - $SHCH_2CHSHCH_2OH$ - ist bei der Thalliumvergiftung wirkungslos (Klimmmer 1968). BAL bildet zwischen pH 4,7 und 8,6 keinen wasserlöslichen und dadurch harnfähigen Komplex mit Tl^+ (Březina u. Zuman 1956) . Bisher wurde auch keine vermehrte Thalliumausscheidung nach BAL-Therapie beobachtet. Dennoch wurde es mehrmals als Antidot zur Behandlung der Thalliumvergiftung eingesetzt.

Autor	Spezies	BAL-Dosis (mg/kg)	Thallium-Dosis (mg/kg)	Erfolg
Thyresson (195o a)	Ratte	2x tgl. 2 mg/ Tier sc. an 15 Tagen	CH_3COOTl= 4 sc. 6 x pro Woche	Mortalität u. mangelhafte Gewichtszunahme unverändert
Thyresson (1951)	"	6x tgl. 13 sc. an 6 Tagen	$TlNO_3$= 2o sc.	Tl in Harn und Kot nicht erhöht
Lienert u. Sebesta (1953)	Hund	max. 6x tgl. 4 im.	?	bei frühzeitigem Einsatz günstige Wirkung

Autor	Spezies	BAL-Dosis (mg/kg)	Thallium-Dosis (mg/kg)	Erfolg
Fretwurst u. Lochmann (1954/55)	Mensch	5 g in 8 Tg. iv.	?	Abschwächung der Vergiftungssymptome
Lund (1956 a)	Ratte	tgl. 10 im. an 4 Tagen	Tl_2SO_4 = 1o ip.	keine Zunahme der Tl-Ausscheidung mit Harn und Kot
Mrozikiewicz u. Widy (1962)	"	? im. sofort nach Tl_2SO_4	Tl_2SO_4 = 35 p.o.	Überlebensrate nicht erhöht
Grunfeld u. Hinostroza (1964)	Mensch	max.tgl.2o iv.	?	Tl im Harn nicht erhöht, Verminderung der Symptome
Roche u. Mitarb. (1964)	"	max. 4xtgl. 4 im.	?	verbunden mit EDTA-Therapie vermehrt Tl im Harn
Noirfalise u. Mitarb. (1966)	"	max. tgl. 3o iv.	?	keine klinische Besserung, Tl im Harn unverändert

Tab. 3 Übersicht über die Therapie-Versuche mit BAL bei Thalliumvergiftungen

Mehrere Autoren prüften, ob S-haltige Aminosäuren oder Amine einen Schutzeffekt gegenüber Thallium entfalten.

Gross und Mitarbeiter (1948) konnten durch Zusatz von 1 % l-Cystin zu einem Rattenfutter (1o%iger Kaseingehalt) einen Schutz gegen akute und chronische Thallium-Intoxikationen nachweisen. Der Schutz machte sich bei der chronischen Vergiftung durch Ausbleiben der Alopezie und verbesserte Gewichtszunahme gegenüber den Kontrolltieren bemerkbar. Bei akuter Intoxikation hatten die behandelten Tiere weniger und schwach ausgeprägte Vergiftungssymptome. Die Zahl der überlebenden Tiere war größer. Ein Zusatz von 2% d, l-Methionin zur Diät erwies sich als unwirksam. Die Autoren schließen daraus auf eine Störung der Cystein-Synthese durch Thallium, denn nach Jackson und Block (1938) können Ratten

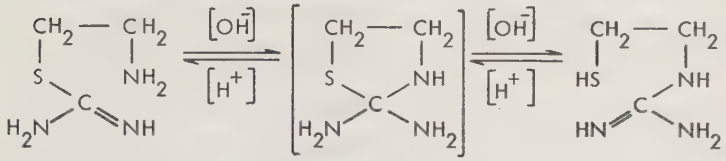
normalerweise sowohl d- als auch l-Methionin über die Stufen Homocystein - Cystathionin in Cystein umwandeln. Verlieren sie unter Thalliumeinwirkung die Fähigkeit, auch die nicht natürlich vorkommende d-Form zu verwerten, könnte das auf eine Hemmung der Isomerase zurückzuführen sein. Als wahrscheinlich wird angenommen, daß Tl^+ mit der SH-Gruppe des l-Homocysteins und des l-Cysteins reagiert und damit die Cystin-Synthese unterbricht.
Stavinoha und Mitarbeiter (1959) bestätigten, daß Methionin ohne Einfluß auf die Überlebensrate bei akuter Thalliumvergiftung sei.
Während Thyresson (1950 a, 1951) bei Ratten durch Cystin zwar eine Toxizitätsverminderung, aber keine vermehrte Thalliumexkretion beobachtete, beschrieb Lund (1956 a), daß bei 1 g/kg Cystin oral keine Verminderung der Thallium-Toxizität, aber eine 60%ige Mehrausscheidung von Thallium mit dem Harn auftrete.
Dimethylcystein (Penicillamin) - $(CH_3)_2CSHCHNH_2COOH$ - soll nach Angaben von Stavinoha und Mitarbeitern (1959) bei intraperitonealer Applikation die Überlebensrate von Mäusen geringfügig steigern. Von Wald und Fanti (1962) wird die klinische Besserung in zwei Vergiftungsfällen beim Menschen auf die orale Verabreichung von Dimethylcystein zurückgeführt.

Thioacetamid s. Cysteamin - $HSCH_2CH_2NH_2$ - hat in Toxizitätsversuchen an Ratten, Mäusen und Meerschweinchen die Mortalitätsrate der Thalliumvergiftung nicht herabsetzen können (Stavinoha u. Mitarb. 1959, Mrozikiewicz u. Widy 1962, Działek 1965). Heyndrickx (1957) stellte fest, daß mit Thioacetamid behandelte Mäuse anfangs höhere Thalliumkonzentrationen in den Organen aufwiesen als unbehandelte Tiere. Nach ca. 12 Tagen war die Rate der Thalliumausscheidung aber höher als die in der Kontrollgruppe.

Die Vorstellungen über eine Abschirmung von SH-Gruppen lebenswichtiger Proteine und Peptide gegen Thallium sind bisher nicht experimentell überprüft worden. Sie lassen sich aber ableiten aus theoretischen Überlegungen über die Wirkungsweise von Strahlenschutzsubstanzen. Derartige Stoffe bilden gemischte Disulfide mit den Sulfhydryl- und Disulfidgruppen des zu schützenden Organismus. Solche gemischten Disulfide können unter reduktiver Spaltung Radikale des Wassers

abfangen. Sie sind auch leicht enzymatisch spaltbar, oder sie zerfallen spontan (Eldjarn u. Pihl 1958).

Eine schwefelhaltige Verbindung, die als Strahlenschutzsubstanz bekannt ist, ist der S - (2-Aminoäthyl)-isothioharnstoff (AET) - $H_2NCH_2CH_2SCNHNH_2$ - . Nach Doherty u. Mitarb. (1957) ist die wirksame Substanz das 2-Merkaptoäthyl-guanidin, das in vivo durch Umlagerung aus dem AET gebildet wird:



Stavinoha u. Mitarb. (1959) untersuchten AET auf seine Brauchbarkeit als Antidot bei der akuten Thalliumintoxikation. Sie applizierten Mäusen 250 mg/kg AET Br-HBr intraperitoneal zu verschiedenen Zeiten nach einer LD 90 Tl^+ . Die Überlebensrate stieg dadurch auf 50 bis 67 % an.

In der vorliegenden Arbeit ist geprüft worden, mit welchen Stoffen die Thalliumausscheidung beim Hund gesteigert werden kann.

Nebenher wurde der Frage nachgegangen, ob bei kleinen Haustieren Haarwurzelveränderungen nach einer Thalliumvergiftung auftreten und ob diese für die Diagnostik der Vergiftung ausgenutzt werden können.

Eigene Untersuchungen

1. Methodik

a) Tiermaterial

Die Versuche wurden an 9 männlichen und 9 weiblichen Pinscher- und Spitzbastarden durchgeführt. Die Tiere waren 1 bis 2 Jahre alt. Sie wogen 4,8 bis 8,7 kg und wurden unter konventionellen Bedingungen aufgezogen und gehalten.

Bei Versuchsbeginn waren die Tiere klinisch gesund.

Für einen Toxizitätsversuch wurden 32 männliche Wistar-Ratten im Gewicht von 350 ± 20 g verwendet.

b) Verwendete Substanzen

Thallium (I) sulfat	:	Thallosulfat 99,95 %, fein pulverisiert (Schuchardt / München)
Dithizon p.a.	:	Diphenylthiocarbazon ($C_{13}H_{12}N_4S$) (Merck / Darmstadt)
Kalium chloratum p.a.	:	(Merck / Darmstadt)
Kalinor (R)	:	je Dragee 1,0 g Kaliumchlorid mit magensaftresistentem Überzug (Kaliumgehalt 525 mg = 13,4 mäq. K^+) (Nordmark / Hamburg)
Metalcaptase (R)	:	D-Penicillamin-Base (Chemoheyl / Berlin und Hildesheim)
Radiogardase (R) - Cs	:	kaliumgesättigtes Ferri-Cyanoferrat (Berliner Blau) zu je 500 mg in dünndarmlöslichen Gelatinekapseln (Chemoheyl / Berlin und Hildesheim)
Carbo activatus siccus p.a. (pulverisiert/Methylenblautiter 10-11)	:	(Merck / Darmstadt)
Bacto-Agar	:	pulverisierter Agar-Agar (Difco - Laboratories / Detroit, Mich. USA)
Cellulose MN 300 und Cellulose MN 300 P (phosphoryliert)	:	(Macherey und Nagel / Düren)
Thioctacid (R)	:	1,2-Dithia-cyclopentan-3-valeriansäure (α - Liponsäure) (Homburg/Frankf. a.M.)
AET Br. HBr	:	S-(2-Aminoäthyl)-2-thiopseudoharnstoff-dihydrobromid (Schuchardt / München)

Die Substanzen wurden aus dem Handel bezogen. Die Präparate Metalcaptase (R) und Radiogardase (R) - Cs stellte die Firma Chemoheyl dem Institut zur Verfügung.

c) Durchführung der Versuche

Zur Untersuchung der Wirkung verschiedener Substanzen auf die Thalliumausscheidung mit dem Kot und dem Harn wurden die Versuchshunde in Stoffwechselkäfigen gehalten. Sie erhielten gekochten Reis und gekochtes Fleisch im Gewichtsverhältnis 7 : 4 . Die Tiere wurden 3 Tage vor Versuchsbeginn in den Käfig gesetzt und erhielten am 4. Tag 6,18 mg/kg Tl_2SO_4, das sind 5 mg/kg Tl^+, in die kaudale Oberschenkelmuskulatur injiziert. Das Thalliumsulfat war in 5 ml 5 %iger Glucose gelöst. Kot und Harn wurden getrennt gesammelt und der Kot unter einer Infrarotlampe bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

d) Bestimmung des Thalliumgehaltes in Harn, Kot und Organen

Von den verschiedenen Methoden zur Isolierung von Thallium aus organischem Material wurde nach mehreren Vorversuchen die Extraktion von Thallium mit Dithizon, gelöst in Essigsäureäthylester, ausgewählt. Hauck (1961) hat ein Trennungsverfahren beschrieben, das in modifizierter Form übernommen werden konnte. Eine Abänderung und Erweiterung erfolgte hinsichtlich der quantitativen polarographischen Analyse im Anschluß an die Papierchromatographie.

Harn : 20 ml Harn werden im Schliffglas mit 4 ml 5n NaOH alkalisch gemacht und mit 40 ml Essigsäureäthylester, der 0,02 % Dithizon enthält, 10 Minuten geschüttelt. Durch kurzes Zentrifugieren bei 3000 U/min werden beide Phasen getrennt, 35 ml der organischen Phase abpipettiert und diese mit 3 ml 3 %iger HCl ausgeschüttelt. Nach dem Zentrifugieren wird die organische Phase weitgehend abgesaugt und die salzsaure Phase noch einmal mit 5 ml Essigester gewaschen. Die verbleibende wässrige Phase wird auf dem Wasserbad bei 100 °C im Luftstrom getrocknet.

Zur papierchromatographischen Trennung wird der trockene Rückstand mit 4 Tropfen 5 %iger H_2SO_4 aufgenommen und auf Filterpapier Nr. 2043 b Mgl (Fa Schleicher u. Schüll) aufgetragen. Nach Diller und Rex (1952) wird die Probe mit Methanol : 25 %iger H_2SO_4 : aq. dest. = 7 : 1 : 4 im absteigenden Verfahren ca. 12 Stunden chromatographiert. Der getrocknete Bogen wird mit einer 0,05 %igen Lösung von Rhodamin B in konz. HCl angesprüht. Im kurzwelligen UV-Licht erscheint Thallium als hellblau fluoreszierender Fleck bei einem R_f-Wert von 0,6. Der Fleck ist bei Tageslicht nicht sichtbar. Im UV-Licht verschwindet er, sobald dem Papier keine Salzsäure

mehr anhaftet. Er kann jedoch jederzeit wieder sichtbar gemacht werden, indem das Chromatogramm erneut mit HCl besprüht wird. Thallium ist auf diese Weise bis zu einer unteren Grenze von 2 µg noch zu sehen. Die Intensität der Fluoreszenz gestattet ein grobes Abschätzen der vorhandenen Thalliummenge.

Kot und Organe : 2 g getrockneter Kot oder 10 g Organteile werden in einem 100 ml-Kjeldahlkolben mit 10 ml konz. HNO_3 und mit einigen ml aq. dest. langsam erhitzt. Wenn die Schaumbildung nachläßt und das Digestionsgemisch ruhig siedet, werden 4 ml konz. H_2SO_4 dazupipettiert. Auf stärkerer Heizstufe wird das Gemisch weiter erhitzt, bis die gesamte Salpetersäure ausgetrieben ist und sich die Flüssigkeit dunkel färbt. Dann werden etwa 1,5 ml konz. $HClO_4$ zugegeben. Unter schrittweiser Steigerung der Wärmezufuhr wird weiter erhitzt, bis sich die Flüssigkeit aufhellt, kurz aufbraust und schließlich unter Abgabe dichter, weißer Schwefelsäuredämpfe ruhig siedet. Die Veraschung ist abgeschlossen, wenn der Aufschluß nach Erkalten wasserklar und farblos ist. Andernfalls muß erneut Perchlorsäure zugesetzt werden. Die veraschte Probe wird mit 4 ml 10 %iger Natriumsulfitlösung aufgekocht. Anschließend werden weitere 3 ml Sulfitlösung zugegeben und mit Wasser auf 20 ml aufgefüllt. Nach dem Zentrifugieren mit 3000 U/min für 10 Minuten werden in zwei Schliffgläser je 9 ml Überstand pipettiert und zu jeder Portion 15 ml 5n NaOH zugefügt. Aus dieser Lösung läßt sich Thallium mit 25 ml Essigsäureäthylester, der 0,02 % Dithizon enthält, in 10 Minuten ausschütteln. Die Trennung der Phasen erfolgt durch 5 Minuten Zentrifugieren. Aus jedem Glas werden 20 ml Essigester abgehoben, beide Anteile vereinigt und das Thallium wie bei der Harnanalyse beschrieben mit HCl ausgeschüttelt und weiter verarbeitet

Polarographische Thalliumbestimmung : Dem Papierchromatogramm wird der thalliumhaltige Fleck entnommen und zerschnitten. Die Schnipsel werden mit 3 ml einer 1n NH_3/1n NH_4Cl- Lösung, die als Grundelektrolyt dient, und mit 3 Tropfen 1 %iger Triton-Lösung leicht geschüttelt. Der Überstand wird in ein geeignetes Gefäß abgegossen, eine Prise Natriumsulfit dazugegeben und die Probe im Bereich von -0,3 V bis -0,7 V polarographiert. Das verwendete Gerät war ein Polarograph mit Quecksilber-Tropfelektrode vom Typ Polariter PO 4d der Fa Radiometer/Kopenhagen.
Das Halbstufenpotential von Tl^+ beträgt bei Verwendung des angegebenen Grundelektrolyten -0,49 V (Březina u. Zuman 1956). Die untere Grenze der quantitativen Bestimmbarkeit in den angegebenen Materialmengen liegt bei ca.1 µg Thallium. Geringe-

re Gehalte sind zwar noch bis zu ca 0,1 µg erfaßbar, jedoch quantitativ nicht mehr zu bewerten. Leerwerte von Harn, Kot und Organen zeigen im Meßbereich keine Stufe. Da der polarographische Nachweis empfindlicher als der optische auf dem Papierchromatogramm ist, muß stets eine Thalliumprobe mitchromatographiert werden, um das Chromatogramm des Untersuchungsmaterials auf der Höhe des Kontrollflecks eluieren und polarographieren zu können. Zwischen der Thalliumkonzentration und der Stärke des polarographischen Reduktionsstromes besteht eine lineare Beziehung (Abb. 1). Bei den Ausscheidungsversuchen am Hund wurden von Harn und Kot jeweils Doppelbestimmungen durchgeführt. Die doppelte Standardabweichung betrug bei der Bestimmung im Harn 8 %, bei der Bestimmung im Kot 10 %.

Blutzuckerbestimmung : An zwei Hunden wurde die Verträglichkeit oral applizierten Dithizons getestet. Um eine mögliche Beeinflussung der Glucose-Konzentration des Blutes zu erfassen, wurde in bestimmten Zeitabständen der Zuckergehalt im venösen Blut mit der o-Toluidin-Methode ermittelt. Dazu diente der gebrauchsfertige Reagenziensatz der Fa Merck/Darmstadt, im Handel unter dem Namen Merckotest (Art.-Nr. 3306). Die Proben wurden in einer Schichtdicke von 10 mm am Zeiss-Spektralphotometer bei 623 nm gemessen.

II. Ergebnisse

a) Normalverlauf der Thalliumausscheidung nach einmaliger intramuskulärer Applikation von 5 mg/kg Tl^+ (Abb. 2,3)

Dieser Versuch sollte zeigen, wie die Elimination von Thallium beim Hund verläuft. Die Ausscheidung kann durch eine gerade Linie dargestellt werden, wenn der im Organismus noch vorhandene Thallium-Anteil logarithmisch gegen die Zeit aufgetragen wird. Der Ordinatenwert, zum besseren Vergleich prozentual ausgedrückt, wird nach der Formel $\frac{(Tl_{max} - Tl_x) \cdot 100}{Tl_{max}}$ errechnet.

Tl_{max} : die gesamte mit dem Harn oder Kot bis zum Versuchsende ausgeschiedene Thalliummenge,

Tl_x : die mit dem Harn oder Kot bis zum Untersuchungstage x ausgeschiedene Thalliummenge.

Innerhalb von 20 Tagen wurden 25 % der applizierten Thalliumdosis im Harn und

38 % im Kot wiedergefunden. 34 Tage nach Versuchsbeginn war Thallium im Harn und im Kot nur noch qualitativ nachweisbar.

Das Tier zeigte während der Versuchsdauer keine Vergiftungssymptome.

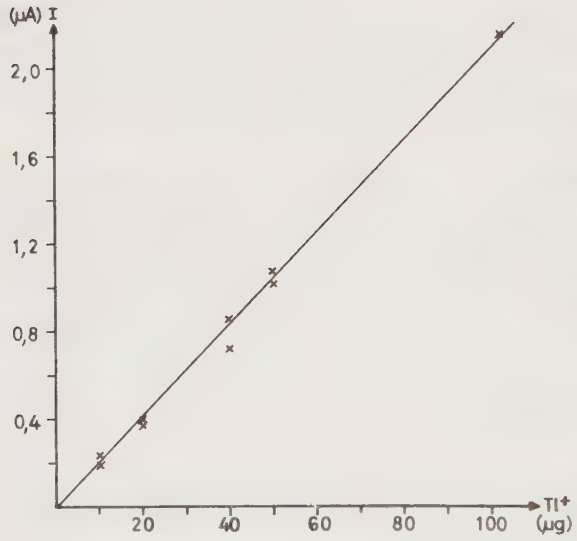


Abb. 1 Eichkurve für Thallium

Stärke des polarographischen Reduktionsstromes = f (Tl^+)
Tl_2SO_4 in 3 ml 1n NH_3 / 1n NH_4Cl - Lösung polarographiert

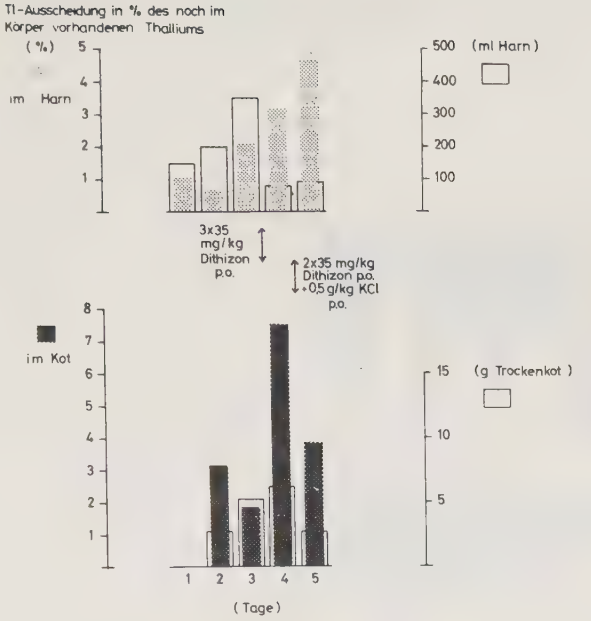


Abb. 4 Thalliumausscheidung b. Hund nach Dithizon u. KCl
Futter: Reis : Fleisch = 7 : 4
(5 mg/kg Tl (I) im.)

$$\frac{(Tl_{max} - Tl_x) \cdot 100}{Tl_{max}}$$

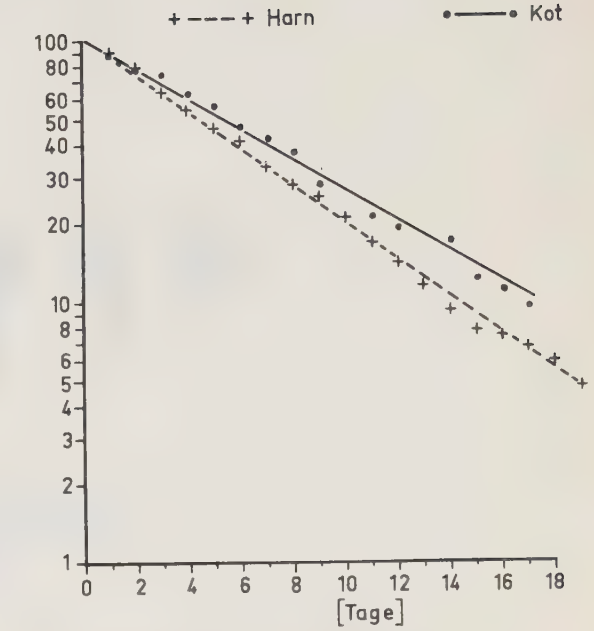


Abb. 2 Thalliumausscheidung bei einem Hund
Futter: Reis : Fleisch = 7 : 4
(5 mg/kg Tl (I) im.)

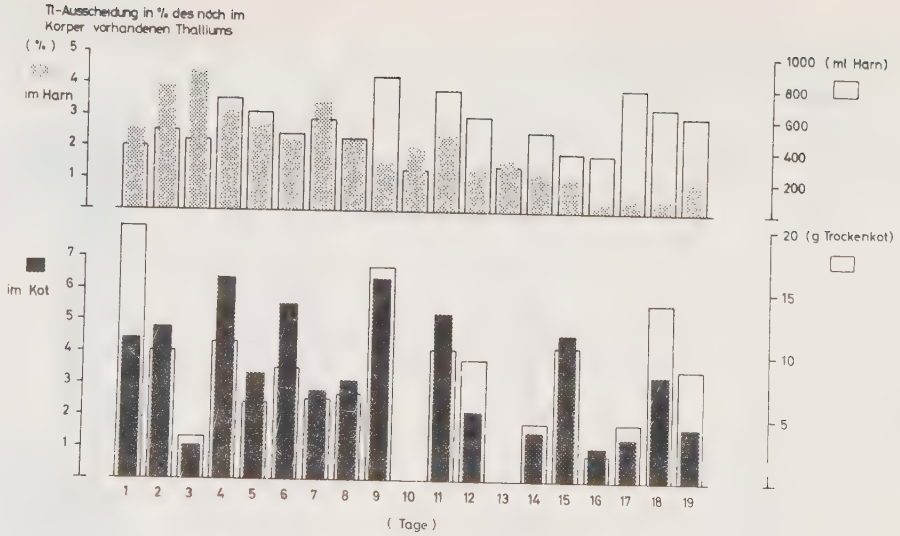


Abb. 3 Tägliche relative Thalliumausscheidung bei einem Hund nach 5 mg/kg Tl (l) im. Futter: Reis : Fleisch = 7 : 4

b) Versuche zur Beschleunigung der Thalliumausscheidung beim Hund

1) Dithizon, oral

Dithizon wird heute allgemein zur Behandlung der Thalliumvergiftung angewendet. Mather und Low (1960) empfahlen für Hunde oral 3x tgl. 70 mg/kg. Diese Dosis ist mit Sicherheit in vielen Fällen zu hoch. Zwei Hunde, Hund A mit 6,0 kg Kgw. und B mit 6,7 kg Kgw., die ganz gesund waren und kein Thallium erhalten hatten, kamen bei dieser Dosierung bereits am 2. Versuchstag, nämlich nach der 4. Dosis, in einen desolaten Zustand und starben einige Stunden später. Eine Hyperglykämie trat dabei nicht auf.

Zeit	mg% Glucose im Vollblut	Behandlung
Hund A		
9^{00}	72	9^{30} = 70 mg/kg Dz p.o.
11^{00}	65	
13^{45}	63	13^{50} = 70 mg/kg Dz p.o.
17^{00}	65	17^{15} = 70 mg/kg Dz p.o.

9^{00}	67	9^{15} = 70 mg/kg Dz p.o.
gegen 24 Uhr gestorben		
Hund B		
9^{00}	58	10^{15} = 70 mg/kg Dz p.o. 11^{00} =150 mg/kg KCl p.o. 2 ml BVK-Roche im.
12^{15}	53	12^{30} =100 ml Fox'sche Lösung sc.
14^{00}	55	14^{15} = 70 mg/kg Dz p.o. 17^{00} =150 mg/kg KCl p.o.
17^{30}	68	17^{45} = 70 mg/kg Dz p.o.
9^{45}	53	11^{00} = 70 mg/kg Dz p.o. 11^{30} =2 ml BVK-Roche im.
14^{00}	47	
14^{15} gestorben		

Tab. 4 Blutzuckerspiegel von zwei Hunden während oraler Dithizon-Applikation

Die Sektion beider Hunde ergab die gleichen Resultate. Im Brustraum befanden sich ca. 100 ml gelbliche, schäumende Flüssigkeit und eine gleichfarbige Gallerte. Der Perivasalraum der Interkostalvenen und der Hauptäste der Lungenvenen fiel infolge der sulzigen Durchtränkung besonders auf. Die Lunge hatte ein tiefrotes Aussehen. Beim Anschneiden flossen Blut und eine gelbliche, klare Flüssigkeit ab. Die Trachea enthielt in reichlicher Menge weißen Schaum. Am Herz beider Hunde war der septale Zipfel der Tricuspidalklappe zu einem erbsengroßen Kügelchen gallertiger Beschaffenheit deformiert.

Die histologische Untersuchung der Organe lieferte folgende Ergebnisse:

Herz : Herzklappenödem. Ödeme mancher Gefäßwände und geringgradige Myocarddegeneration.

Lunge : Akute Hyperämie. Lungenödem. In kleinen Gebieten akute katarrhalische Pneumonie.

Leber : Ödem des Interstitiums. Geringgradige Degenerationserscheinungen an den Leberzellen. Allgemeine Aktivierung der Retikuloendothelien. An vereinzelten Stellen seröse Hepatitis.

Nieren : Akute Hyperämie, besonders in den Glomerula. Ödematöse Quellung einzelner Blutgefäßwände. Geringgradige Degenerationserscheinungen an manchen Tubuli.

Dünndarm : Akute Hyperämie. Akute katarrhalische, desquamative Enteritis.

Pankreas : Quellung der Wände einzelner Blutgefäße.

Groß- und Kleinhirn : Ödeme mancher Blutgefäße. Hirnödem. Degenerationserscheinungen an einzelnen Ganglienzellen.

In den Versuchen zur Förderung der Thalliumausscheidung wurden auf Grund dieses Ergebnisses kleinere Dosen von Dithizon verwendet. Die Erprobung erfolgte an vier Hunden:

Der erste erhielt nur die Hälfte der vorgeschlagenen Dosis, nämlich am 3. Tag nach der Thallium-Injektion 3x tgl. 35 mg/kg in Wasser aufgeschwemmt mit der Schlundsonde (Abb. 4). Die Thalliumausscheidung mit Harn und Kot stieg erheblich an. Am folgenden Tag wurden um 11 Uhr und um 17^{15} Uhr erneut je 35 mg/kg Dithizon gegeben. Noch am Abend desselben Tages trat Husten auf. Am nächsten Morgen hatte das Tier deutliche Atemnot. Der Brustkorb war weit ausgestellt und die Atemfrequenz langsam. Die Ausatmung wurde deutlich durch ein starkes Aufziehen des Abdomens unterstützt. Die Exspiration dauerte etwa 4mal so lange wie die Inspiration.

Unter zunehmender Verschlechterung der Atmung starb das Tier gegen 14 Uhr.

Bei der Sektion wurden in der Brusthöhle etwa 100 ml rötlich-gelbe, klare Flüssigkeit gefunden, aus der sich nach längerem Stehen eine Gallerte absetzte. Die Lunge hatte eine dunkelrote Farbe. Trachea und Bronchien waren mit weißlichem Schaum gefüllt.

Die Organanalyse auf Thallium lieferte folgende Ergebnisse:

Organ	Tl - Konzentration µg/g Organ, frisch
Gl. parotis	7,8
Jejunum-Inhalt	6,1
Niere	5,3
Myocard	4,8
Magenwand	4,3
Jejunum	4,3
Parathyreoidea	4,0
Pankreas	3,8
N. ischiadicus	3,6
Nebenniere	3,5
Leber	3,4
Duodenum	3,2
Milz	2,7
Thyreoidea	2,5
Duodenum-Inhalt	2,2
Galle	1,9 /ml
Colon	1,8
Lunge	0,9
Skelett-Muskel	0,9
Exsudat	0,5 /ml

Tab. 5 Thallium in den Organen eines mit Dithizon behandelten Hundes 6 Tage nach Injektion von 5 mg Tl (I)/kg

Bei dem zweiten Versuch wurden nur 2x 30 mg/kg Dithizon an einem Tag verabreicht. Das Tier zeigte keine toxischen Wirkungen. Die Thalliumexkretion über den Darm stieg erheblich an (Abb. 5, 6).

Dem dritten Hund wurden am 10. Tag nach der Thalliumapplikation einmal 25 mg/kg Dithizon, am 12. Tag zweimal 25 mg/kg und am 14. Tag dreimal 25 mg/kg in Gelatinekapseln gegeben. Nach jeder Verabreichung nahm die Thalliumausscheidung sowohl mit dem Kot als auch mit dem Harn zu, aber der Effekt war bei zwei- und dreimaliger Gabe nicht größer als nach der einmaligen Anwendung (Abb. 7, 8). Dithizon verursachte bei diesem Tier keine toxischen Erscheinungen. Innerhalb von 23 Tagen wurden im Harn 25 % und im Kot 49 % der applizierten Thalliummenge gefunden.

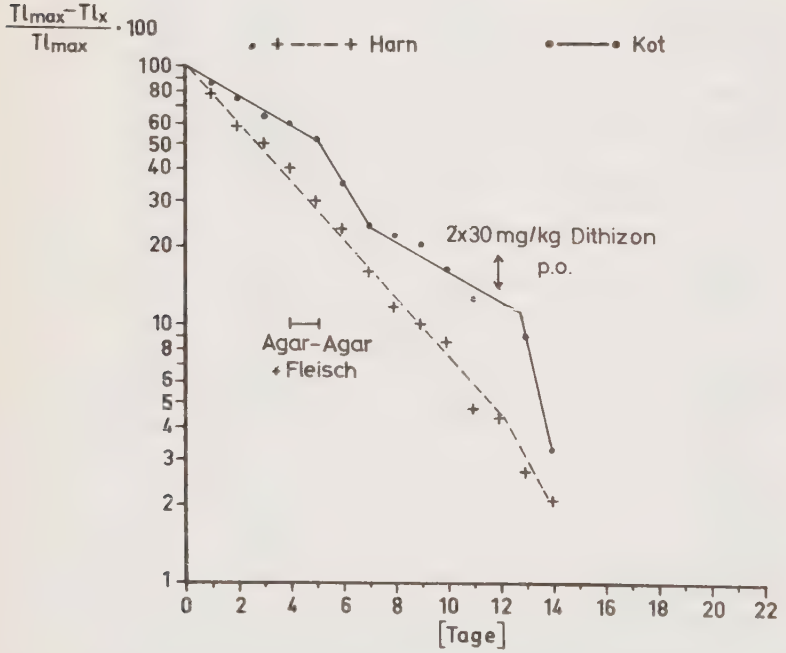


Abb. 5 Beeinflussung der Thalliumausscheidung beim Hund durch Fütterung mit Agar-Agar u. durch Dithizon (5 mg/kg Tl (I) im.)
Futter: Reis : Fleisch = 7 : 4

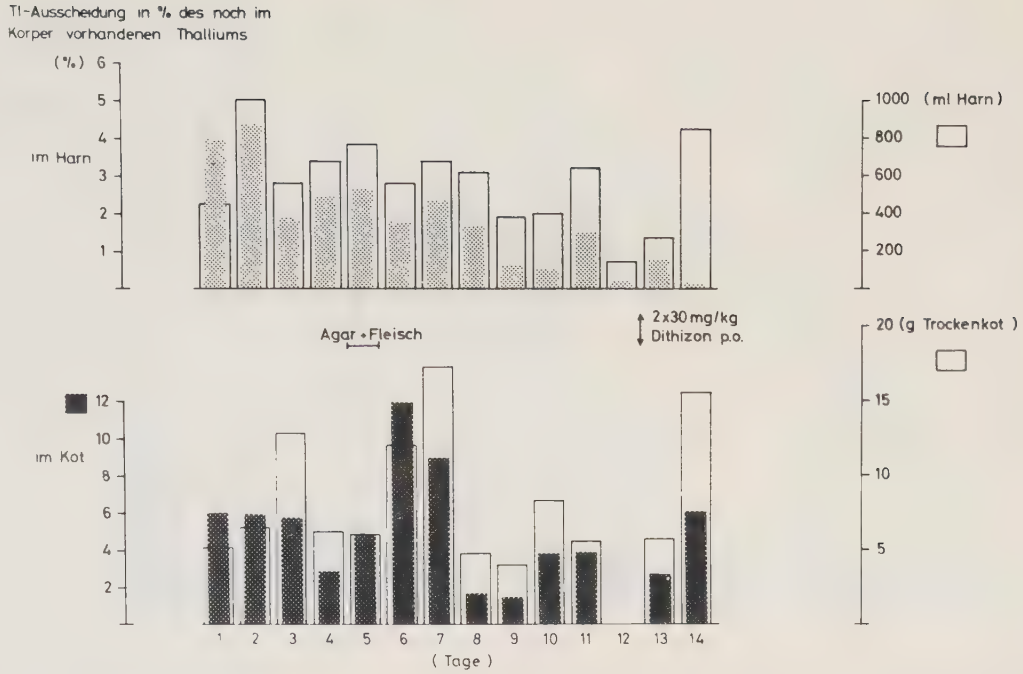


Abb. 6 Beeinflussung der Thalliumausscheidung beim Hund durch Fütterung mit Agar-Agar u. durch Dithizon
Futter: Reis : Fleisch = 7 : 4 (5 mg/kg Tl (I) im.)

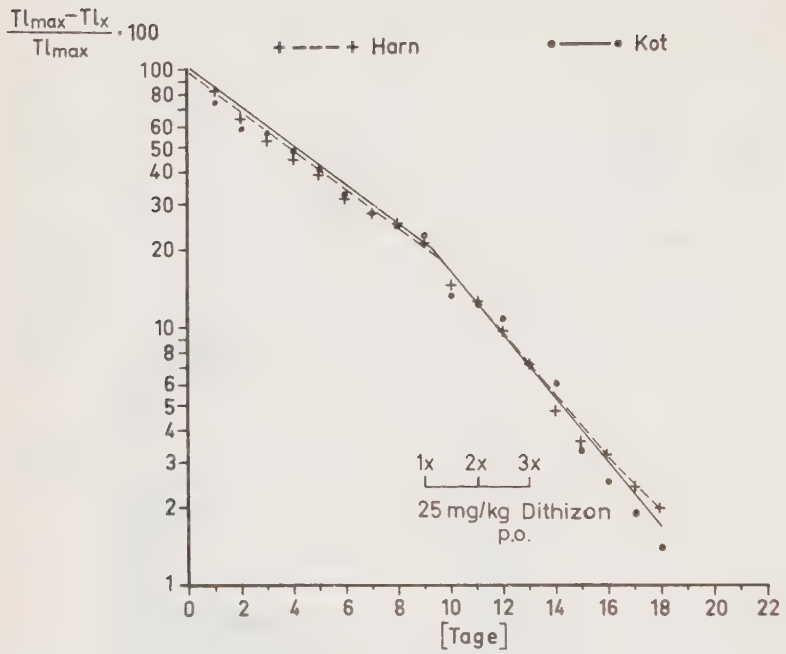


Abb. 7 Beeinflussung der Thalliumausscheidung durch Dithizon beim Hund
Futter: Reis : Fleisch =7 : 4 (5 mg/kg Tl (I) im.)

Auf Grund des Ergebnisses bei dem dritten Hund wurde bei der vierten Erprobung eine tägliche Dosis von 20 mg/kg p.o. gewählt. Jedoch war auch diese Dosis zu hoch, denn nach der 4. Dosis wurde am 5. Tag im Laufe des Vormittags ein leichter Husten bemerkt und daraufhin kein Dithizon mehr gegeben. Das Allgemeinbefinden verschlechterte sich sehr schnell, die Atmung war erschwert, die Rektaltemperatur schwankte zwischen 36,4 und 37,2° C, die Pulsfrequenz lag zwischen 80 und 90/min und die Atemfrequenz betrug 104 bis 120/min. Abends trat seröser Nasenausfluß auf. Am folgenden Morgen ließ sich der sehr schwache und frequente Puls nicht mehr auszählen. Gegen 12 Uhr war der Patient nicht mehr ansprechbar und litt unter heftigen Erstickungsanfällen, so daß er eingeschläfert werden mußte.

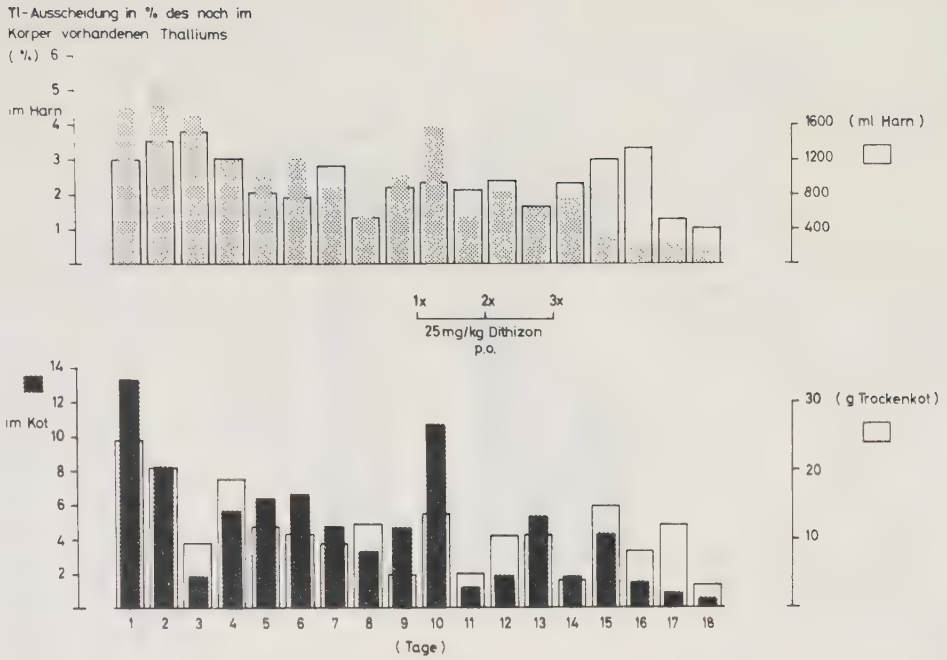


Abb. 8 Beeinflussung der Thalliumausscheidung durch Dithizon beim Hund
Futter: Reis : Fleisch = 7 : 4 (5 mg/kg Tl (I) im.)

Auch bei diesem Tier hatte Dithizon eine Beschleunigung der Thalliumabgabe mit dem Harn und mit dem Kot bewirkt (Abb. 9, 10).

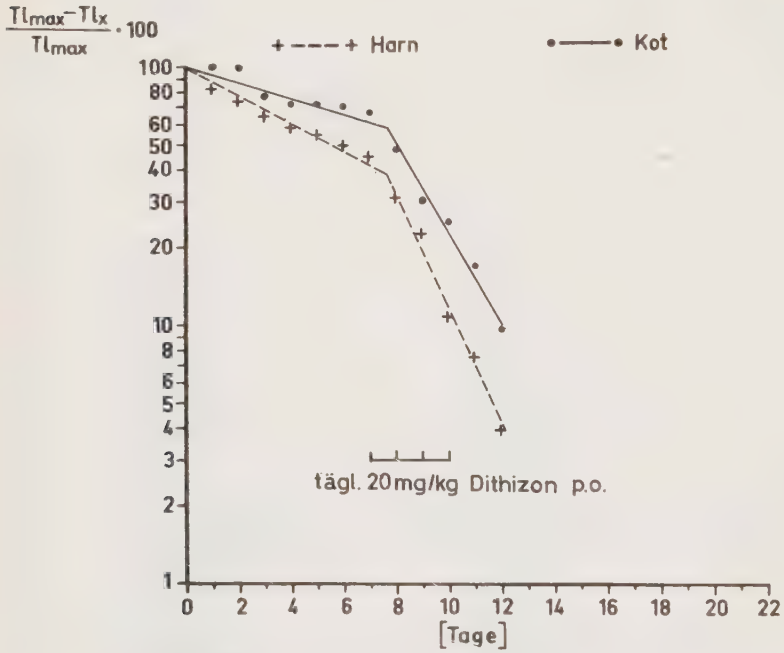


Abb. 9 Beeinflussung der Thalliumausscheidung durch Dithizon beim Hund
Futter: Reis : Fleisch = 7 : 4 (5 mg/kg Tl (I) im.)

2) Agar-Agar

In den bisherigen Versuchen hatte sich gezeigt, daß bei größerer Kotmenge mehr Thallium über den Darm abgegeben wird als bei kleiner Kotmenge. Deshalb erschien es lohnend, zu prüfen, ob durch artefizielle Erhöhung des Kotvolumens die Thalliumausscheidung gefördert werden könnte. Dazu wurde als nicht resorbierbarer und unverdaulicher Stoff Agar-Agar dem Futter beigemischt. Aus pulverisiertem Agar wurde eine 1 %ige Agar-Masse zubereitet, die zusammen mit Fleisch gefüttert wurde.

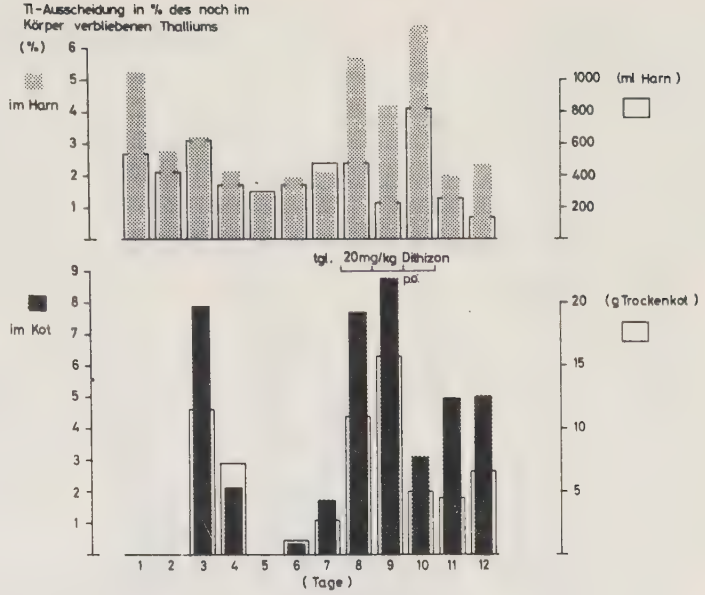


Abb. 10 Beeinflussung der Thalliumausscheidung durch Dithizon beim Hund
Futter: Reis : Fleisch = 7 : 4 (5 mg/kg Tl (I) im.)

Durch die Zugabe von Agar in der ersten Versuchswoche verdoppelte sich zunächst die Kotmenge und gleichzeitig auch die über den Kot ausgeschiedene Thalliummenge (Abb. 5, 6) . Jedoch nahm das Tier dieses Futter bald nicht mehr auf, und eine Zwangsfütterung erschien als eine therapeutisch in Aussicht zu nehmende Maßnahme nicht geeignet.

3) Aktivkohle

Als anderer inerter Stoff, der gleichzeitig stark adsorbiert, wurde Aktivkohle ausprobiert. Auch damit, und zwar mit tgl. 5 – 7 g als Suspension mit der Schlundsonde appliziert, ließ sich die Kotmenge erhöhen. Die mit dem Kot ausgeschiedene Thalliummenge erscheint hier relativ stärker vermehrt als die Kotmenge, was den Abb. 11 – 16 zu entnehmen ist.

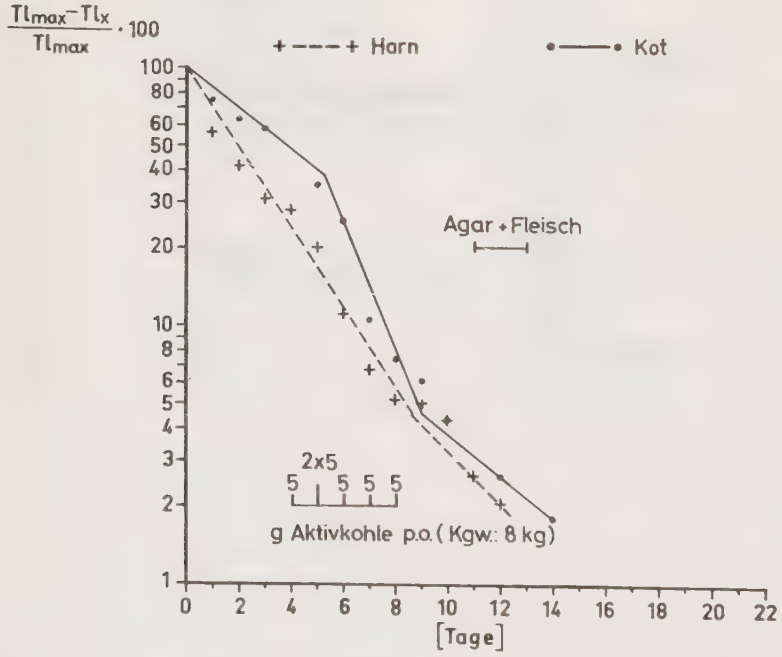


Abb. 11 Beeinflussung der Thalliumausscheidung beim Hund durch Aktivkohle und durch Fütterung mit Agar
Futter: Reis : Fleisch = 7 : 4 (5 mg/kg Tl (I) im.)

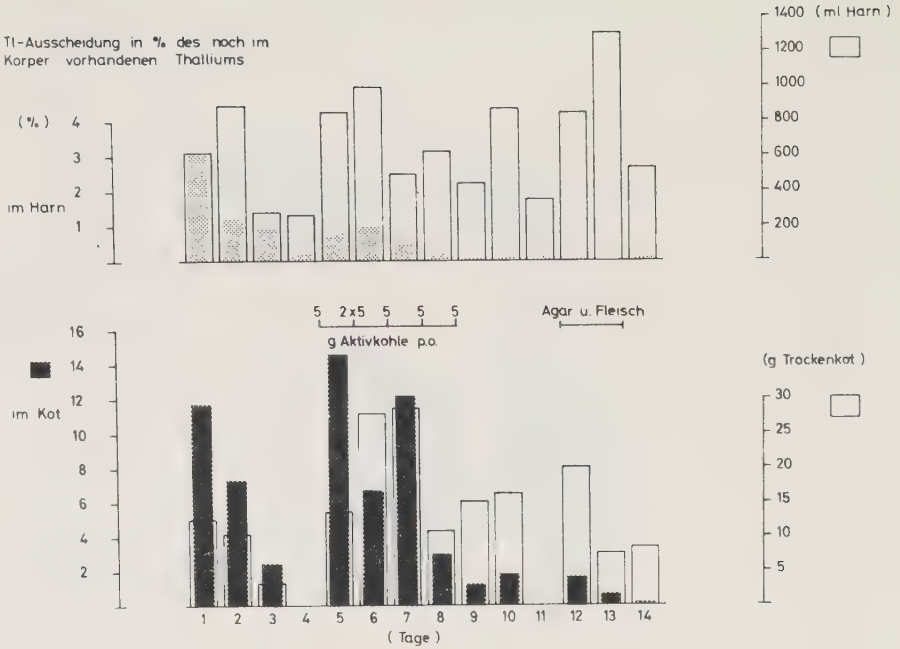


Abb. 12 Beeinflussung der Thalliumausscheidung beim Hund durch Aktivkohle u. durch Fütterung mit Agar
Futter: Reis : Fleisch = 7 : 4 (5 mg/kg Tl (I) im.)

Bei dem in den Abb. 13 u. 14 wiedergegebenen Versuch war auch die Thalliummenge im Harn etwas vermehrt. Das lag daran, daß der Kot dieses Tieres verhältnismäßig dünnbreiig war und deshalb ein Teil davon in das Urinsammelgefäß gelaufen ist.

Aktivkohle hatte die stärkste Wirkung, wenn sie zwischen den Fütterungszeiten gesondert verabreicht und nicht mit dem Futter vermischt wurde (Abb. 33, 34).

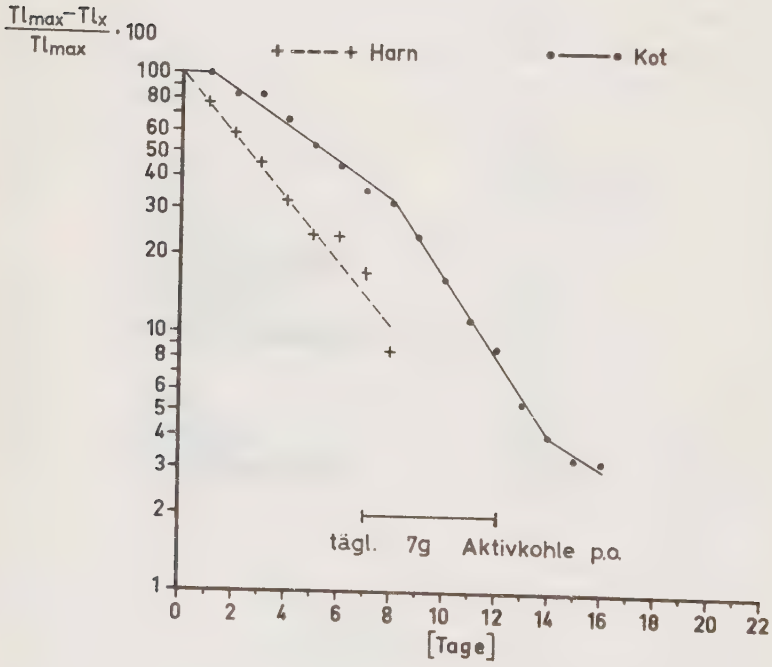


Abb. 13 Beeinflussung der Thalliumausscheidung durch Aktivkohle beim Hund
Futter: Reis : Fleisch = 7 : 4 (5 mg/kg Tl (I) im.)

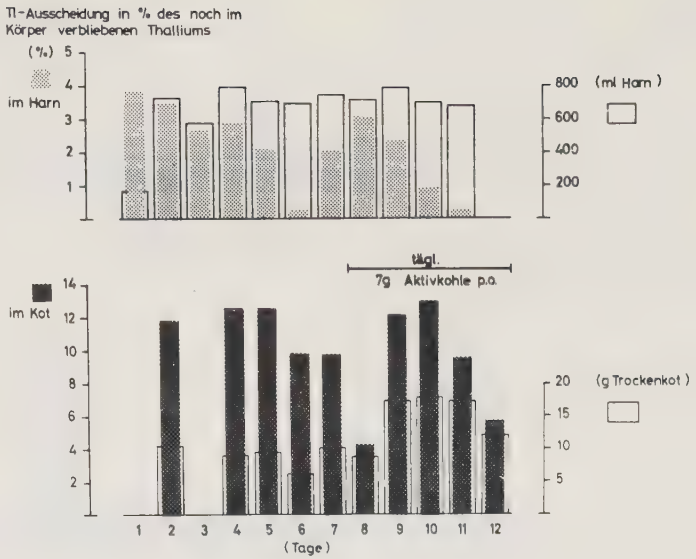


Abb. 14 Beeinflussung der Thalliumausscheidung durch Aktivkohle beim Hund
Futter: Reis : Fleisch = 7 : 4 (5 mg/kg Tl (I) im .)

4) Aktivkohle und Dithizon

Der nächste Versuch sollte erweisen, ob sich die Effekte von Aktivkohle und Dithizon bei gleichzeitiger oraler Verabfolgung addieren. Zu diesem Zweck wurde Aktivkohle im Verhältnis 33:1 mit Dithizon gemischt und die wässrige Suspension dieser Mischung in der Dosis von 1 g/kg verabreicht, das bedeutet 30 mg/kg Dithizon. In den Abb. 15 u. 16 ist zu sehen, daß die Kombination im Vergleich zur Verabfolgung von Aktivkohle allein eine erhebliche Steigerung der Thalliumausscheidung herbeiführt. Die Vermehrung der Ausscheidung mit dem Harn ist dagegen nur gering, und der Harn war auch nicht deutlich rot, wie das sonst nach Dithizongabe der Fall ist. Daraus muß geschlossen werden, daß die Aktivkohle das Dithizon im Darm festhält. Bei der Applikation von Dithizon mit Kohle zusammen ist die Resorption und damit die Toxizität von Dithizon folglich wesentlich vermindert. Auf diese Weise läßt sich offenbar der günstige Effekt beider Stoffe ausnutzen und die giftige Wirkung des Dithizons umgehen.

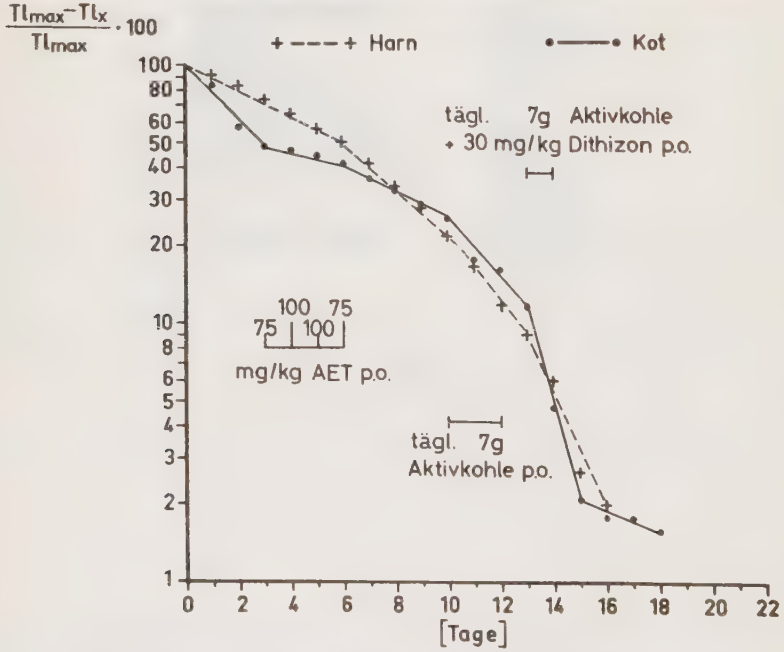


Abb. 15 Beeinflussung der Tl-Ausscheidung b. Hund durch AET, Kohle u. durch Dz
Futter: Reis : Fleisch = 7 : 4 (5 mg/kg Tl (I) im.)

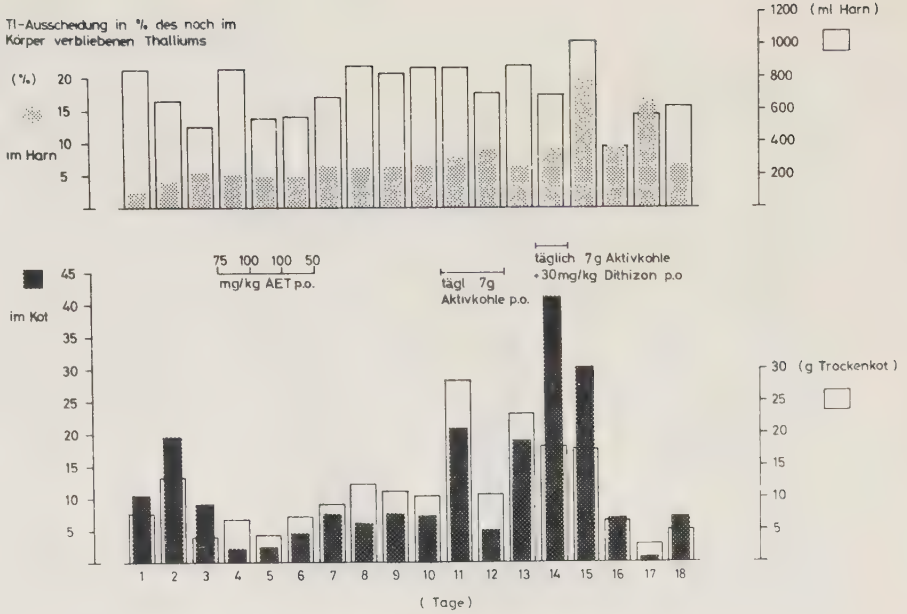


Abb. 16 Beeinflussung der Thalliumausscheidung beim Hund durch AET, durch Kohle u. durch Dithizon
Futter: Re : Fleisch = 7 : 4 (5 mg/kg Tl (I) im.)

Auch bei einem zweiten Versuch, bei dem die Dithizondosis auf 50 mg/kg erhöht worden war, trat der gleiche günstige Effekt auf, und Dithizon blieb völlig un - toxisch (Abb. 17, 18).

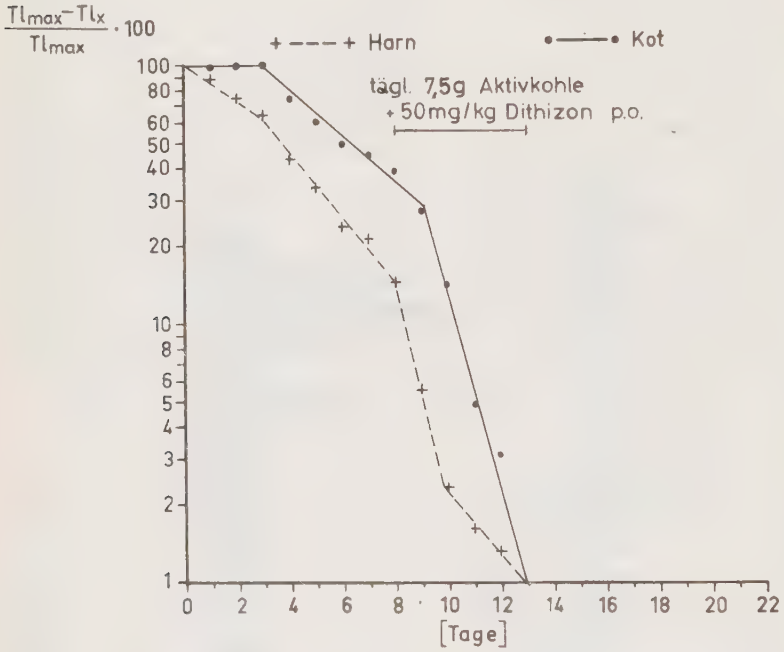


Abb. 17 Beeinflussung der Thalliumausscheidung durch Aktivkohle mit Dithizon beim Hund
Futter: Reis : Fleisch = 7 : 4 (5 mg/kg Tl (I) im.)

Diese Behandlung wurde auch bei einem Kater erprobt, der wegen schwerer Thalliumvergiftung von der Klinik für kleine Haustiere aufgenommen und 2 Tage später dem Institut übergeben wurde. Bei diesem Tier enthielt der Harn die außerordentlich grosse Menge von 420 µg Thallium / 20 ml. Da nicht bekannt ist, wie lange vor der Einlieferung die Thalliumaufnahme erfolgte, ist die tatsächlich aufgenommene Menge nicht abzuschätzen. Das Tier war jedenfalls in einem sehr schweren, nach klinischer Erfahrung hoffnungslosen Zustand. Es konnte nicht stehen, war abgemagert und nicht fähig zu fressen. Hob man es auf die Beine, rollte es über den angewinkelten Kopf

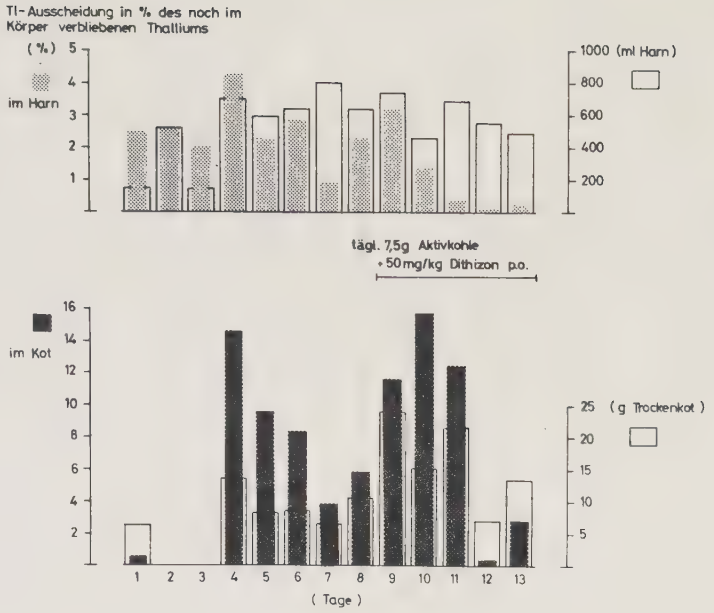


Abb. 18 Beeinflus ung der Thalliumausscheidung durch Aktivkohle mit Dithizon beim Hund
Futter: Reis : Fleisch = 7 : 4 (5 mg/kg Tl (I) im.)

und den gekrümmten Rücken nach vorn ab. Anfallsweise traten klonisch-tonische Krämpfe auf. Auch schrie das Tier nahezu ununterbrochen.
In der Klinik waren Infusionen mit Sterofundin und Glucose verabfolgt worden. Außerdem hatte der Patient Penicillin-Streptomycin und Vitamin B-Komplex erhalten. Diese Therapie wurde für 2 Tage fortgesetzt. In der ersten Woche erhielt das Tier 4x eine Aktivkohle-Dithizon-Suspension (1 g/kg Kohle + 70 mg/kg Dithizon), gefolgt von 10 ml 4 %iger $MgSO_4$-Lösung als Abführmittel, mit der Schlundsonde. Dazwischen wurden Milch und geschlagene Eier in zahlreichen kleinen Portionen gegeben.

In den ersten 5 Tagen änderte sich an dem Zustand nichts. Am 6. Behandlungstag trat ein besonders schwerer tetanusähnlicher Krampfanfall mit Bewußtlosigkeit für ca. 3 Minuten auf. Am nächsten Morgen betrug die Rektaltemperatur weniger als 34,5° C, und stieg im Laufe des Tages auf 35,4° C an. Die Atemfrequenz, die vor dem Anfall ca. 120 /min betragen hatte, war jetzt auf 48 /min abgesunken. Einen Tag später wurden rektal 38,3° C gemessen. Im Befinden des Patienten machte sich nun eine schnelle Besserung bemerkbar. Das Tier konnte allmählich wieder fressen, begann die Hinterbeine, die bis dahin schlaff gelähmt waren, zu bewegen und versuchte den Vorderkörper aufzurichten. Der Kopf schleuderte nun nicht mehr hin und her, aber ein grobschlägiger Intentionstremor erschwerte nach wie vor die Futteraufnahme. Der Zustand besserte sich auch nach Absetzen der Therapie weiter. Nur ein ataktischer, stelzender Gang und ein Verlust der Sensibilität in der Schwanzspitze blieben als irreversible Folgen der Vergiftung zurück.

Aus naheliegenden Gründen können an Hunden nur Versuche mit einer begrenzten Zahl von Tieren durchgeführt werden, besonders wenn ein Teil der Tiere dabei zugrunde geht. Deshalb ist die Wirksamkeit einiger am Hund erprobter Verfahren nochmals an der Ratte überprüft worden. 5 Gruppen von Tieren erhielten eine tödliche Thalliumdosis, nämlich 30 mg/kg sc. Nach 24 Stunden begann die Behandlung, die 4 Tage durchgeführt wurde.

Gruppe	I	8 Tiere:	Kontrollgruppe ohne Behandlung
"	II	6 " :	1 g/kg Aktivkohle 2x tgl. p.o.
"	III	6 " :	1 g/kg Aktivkohle + 100 mg/kg Dz 2x tgl. p.o.
"	IV	6 " :	100 mg/kg Dz 2x tgl. p.o.
"	V	6 " :	0,75 %ige KCl - Lösung als Tränke an 2 Tagen. Danach 0,5 g/kg KCl 2x tgl. p.o.

Tab. 6 Todesfälle während des Therapieversuches nach 30 mg/kg Tl (I) sc.

Tage nach Intoxikation	Gruppe				
	I	II	III	IV	V
1					
2				+++	
3				+	+++++
4	+++++	++++			+
5	+	+		+	
6		+		+	
7			⊕		

Die verbliebenen Tiere der Gruppe III wurden am 11., 13. und 15. Tag weiterbehandelt. Bei der Sektion des verstorbenen Tieres dieser Gruppe (⊕) wurden pneumonische Herde gefunden, die wahrscheinlich auf eine Aspiration von Substanz während der Behandlung mit der Schlundsonde zurückzuführen sind.

Die Tiere der Gruppen I, II und V bekamen 2 Tage nach Intoxikation einen schleimig-blutigen Durchfall und in einigen Fällen eine seröse Konjunktivitis. Besonders heftig waren die Enteritiden in Gruppe V. Es erscheint daher ungünstig, bei akuter Thalliumvergiftung eine Substanz zu verabreichen, die den Darm noch zusätzlich schädigt. Die Todesursache der Tiere, die von der Gruppe IV am 2. und 3. Tag nach Intoxikation starben, war ein hochgradiges Lungenödem. In der Gruppe III waren keine Vergiftungssymptome zu bemerken. Eine Gewichtsverminderung von 360 auf 250 g innerhalb der ersten Woche nach Vergiftung wurde im Laufe der folgenden zwei Wochen wieder ausgeglichen. Diese Tiere wurden noch 2 Monate beobachtet, aber Symptome, die auf eine Thalliumvergiftung hinweisen, wurden nicht festgestellt. Damit ist die am Hund ermittelte große Überlegenheit der Kombination von Aktivkohle mit

Dithizon auch an der Ratte eindeutig bewiesen und die viel zu hohe Toxizität von Dithizon ohne Aktivkohle bestätigt.

Gruppe	Tiere	Organ	mittl. Tl - Gehalt / g Organ (frisch)
I	8	Leber	16 µg
II	5	"	14 µg
IV	4	"	14 µg
V	6	"	16 µg
III	1	"	2 µg
I	8	Lunge	16 µg
II	4	"	18 µg
IV	5	"	10 µg
V	6	"	17 µg
III	1	"	1 µg

Tab. 7 Thalliumkonzentration in Organen der Tiere, die während des Toxizitätsversuches nach 30 mg/kg Tl (I) sc. starben

5) Cellulose

Im Fleischfresser-Darm wird Cellulose nicht abgebaut. Auch sie kann als Füllsubstanz zur Steigerung der Kotmenge verwendet werden.
Pulverisierte Cellulose wurde in solcher Menge unter das Reis-Fleisch-Futter gemischt, daß der Hund täglich bis zu 1,5 g/kg davon aufnahm.
Der exponentielle Abfall der Thalliumausscheidung konnte durch einfache Cellulose nicht beeinflußt werden. Eine erhöhte Eliminationsgeschwindigkeit trat erst allmählich während der Verfütterung phosphorylierter Cellulose ein (Abb. 19, 20).

6) Berliner Blau, oral

Berliner Blau, das ist Ferricyanoferrat, soll in Form seines K^+-Salzes als Kationenaustauscher Tl^+ im Darm binden und seine Rückresorption verhindern, denn Thallium besitzt bei gleicher Ladung wegen seiner größeren Atommasse eine höhere Austauscheraffinität als Kalium. Im Präparat "Radiogardase (R)-Cs" liegt Berliner Blau in Gelatinekapseln zur oralen Applikation vor.

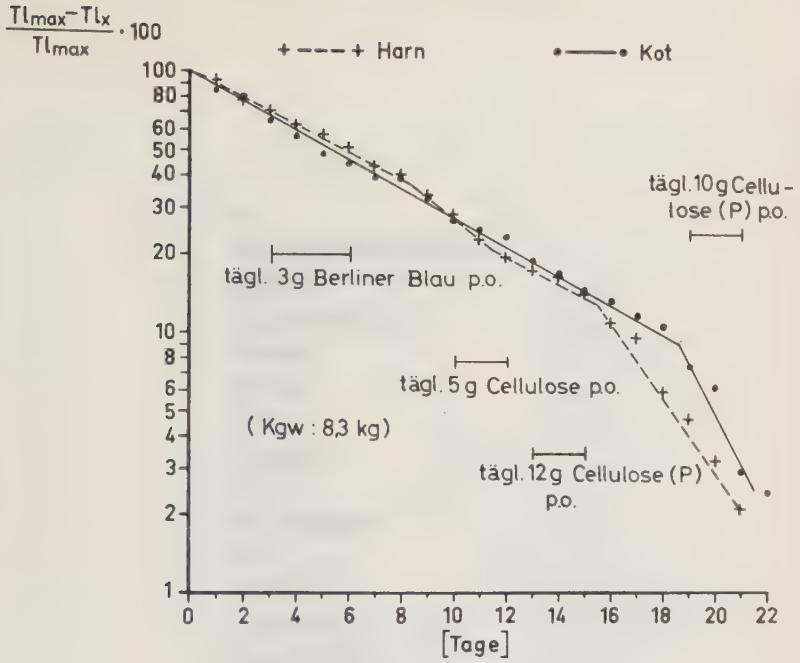


Abb. 19 Beeinflussung der Thalliumausscheidung durch Berliner Blau u. durch Cellulose beim Hund
Futter: Reis : Fleisch = 7 : 4 (5 mg/kg Tl (I) im.)

In einem Ausscheidungsversuch stellte sich heraus, daß orale Dosen von 0,2 g/kg etwa die gleiche Wirksamkeit wie 1 g Aktivkohle pro kg Kgw. besitzen. Nachdem Berliner Blau abgesetzt wurde, stellte sich für die Thalliumausscheidung mit dem Kot die gleiche Eliminationsgeschwindigkeit ein wie vor der Applikation (Abb.21, 22). Mit dem Kot wurden im Laufe dieses Versuches 51 %, mit dem Harn 17 % der gesamten Thalliumdosis ausgeschieden.

Die eliminierende Wirkung des Berliner Blau konnte in zwei weiteren Versuchen reproduziert werden (Abb. 23 , 24 , 27 , 28) , während sie in einem Falle nicht deutlich zu machen war (Abb. 19 , 20) .

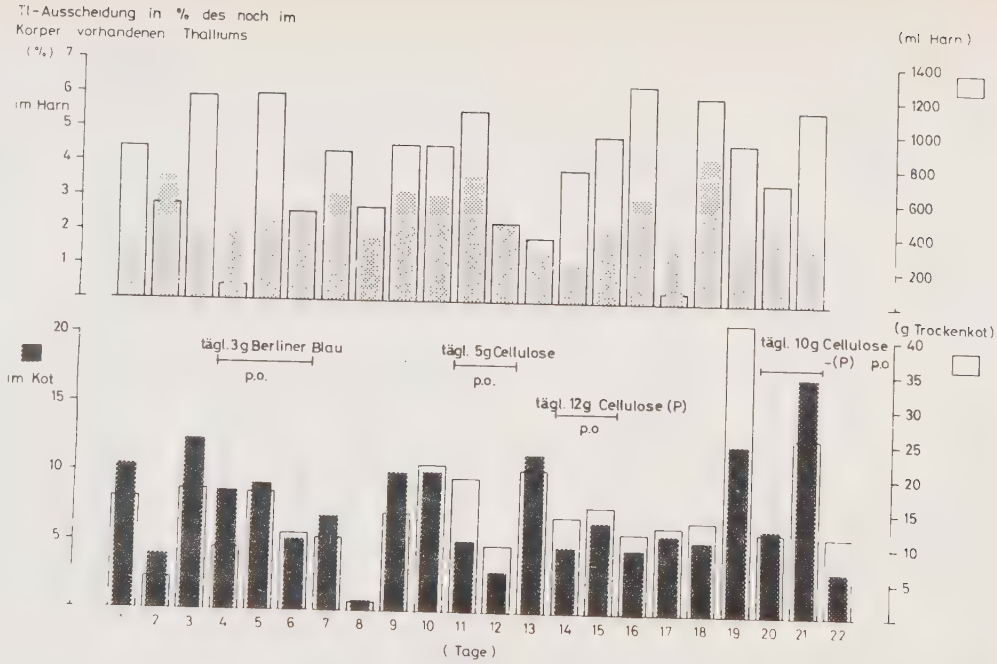


Abb. 20 Beeinflussung der Thalliumausscheidung durch Berliner Blau u. durch Cellulose beim Hund
Futter: Reis : Fleisch = 7 : 4 (5mg/kg Tl (I) im.)

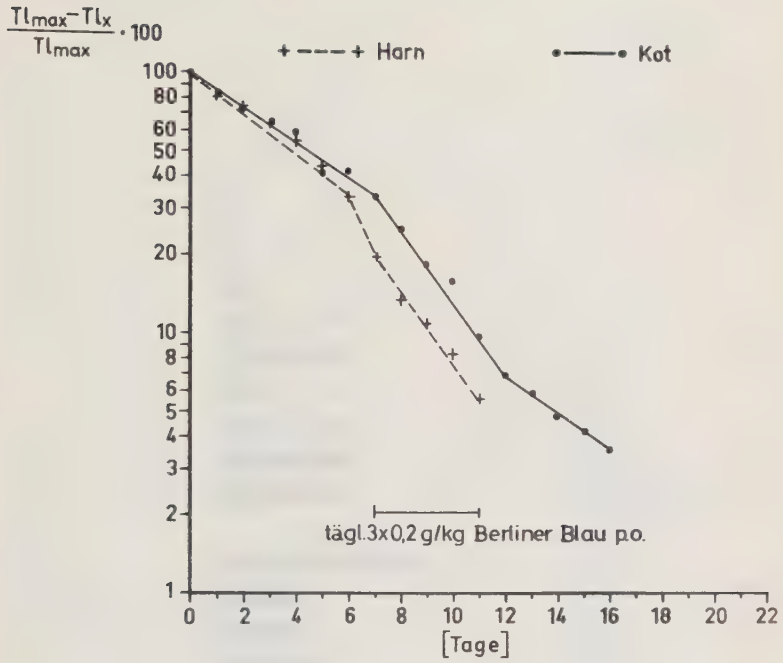


Abb. 21 Beeinflussung der Thalliumausscheidung durch Berliner Blau beim Hund
Futter: Reis : Fleisch = 7 : 4 (5 mg/kg Tl (I) im .)

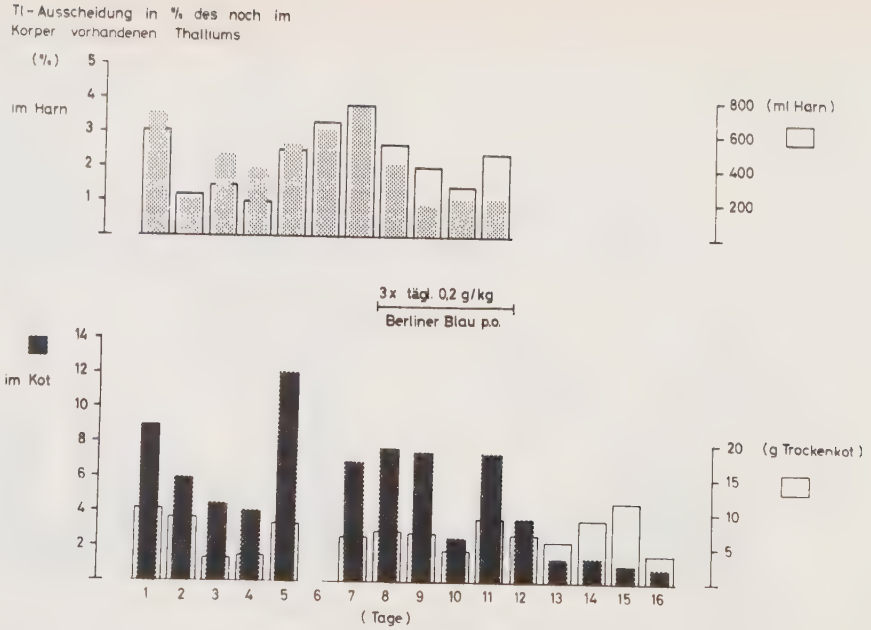


Abb. 22 Beeinflussung der Thalliumausscheidung durch Berliner Blau beim Hund
Futter: Reis : Fleisch = 7 : 4 (5 mg/kg Tl (I) im .)

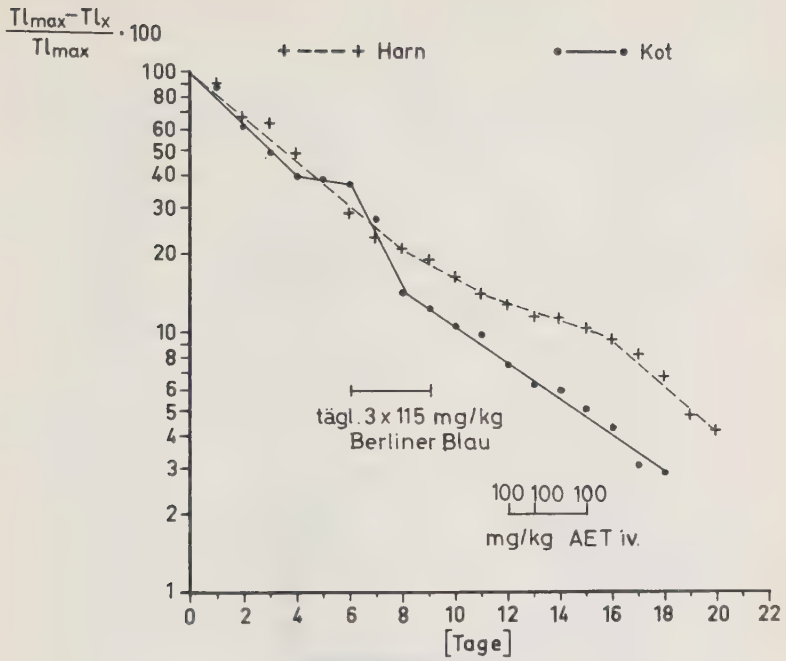


Abb. 23 Beeinflussung der Thalliumausscheidung durch Berliner Blau u. durch AET beim Hund
Futter: Reis : Fleisch = 7 : 4 (5 mg/kg Tl (I) im.)

7) Kaliumchlorid, oral

Um eine erhöhte Thalliumausscheidung mit dem Harn zu erzielen, wurde den Versuchshunden in Wasser gelöstes KCl mit der Schlundsonde oder als Kalinor (R) in Dragée-Form in einer Dosis von täglich 0,5 g/kg oral verabreicht. Wie aus Abb. 25 u. 26 zu ersehen ist, vermochte KCl die Thalliumelimination über die Nieren zu beschleunigen. Der Effekt auf die Gesamtausscheidung wurde allerdings durch geringere Futteraufnahme und nachfolgend geringeren Kotabsatz aufgehoben. Im weiteren Versuchsverlauf erfolgte die Thalliumausscheidung über den Darm wieder mit der gleichen Geschwindigkeit wie zu Versuchsbeginn.

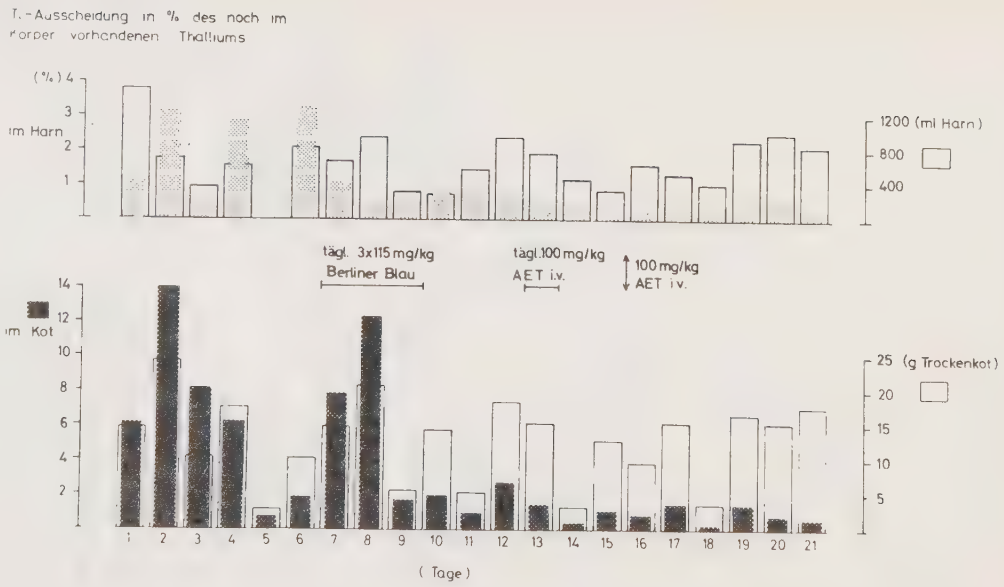


Abb. 24 Beeinflussung der Thalliumausscheidung durch Berliner Blau u. durch AET beim Hund
Futter: Reis : Fleisch = 7 : 4 (5 mg/kg Tl (I) im.)

Die Wirkung von KCl, das neben Dithizon an einem Hund erprobt wurde (Abb. 4), entzieht sich der Beurteilung, da die Effekte beider Substanzen zusammenfallen.

Die Steigerung der Ausscheidungsgeschwindigkeit von Thallium nach KCl - Applikation erscheint in Abb. 29 wegen der vorangegangenen Futterverweigerung überbetont.

8) Penicillamin, iv. (Abb. 25, 26)

Penicillamin - in Form des Präparats Metalcaptase (R) - wurde als 5 %ige wässerige Lösung intravenös injiziert. Die für den Menschen vorgeschlagene Dosis von 3x tgl. 100 mg/kg iv. erwies sich als zu hoch für den Hund.

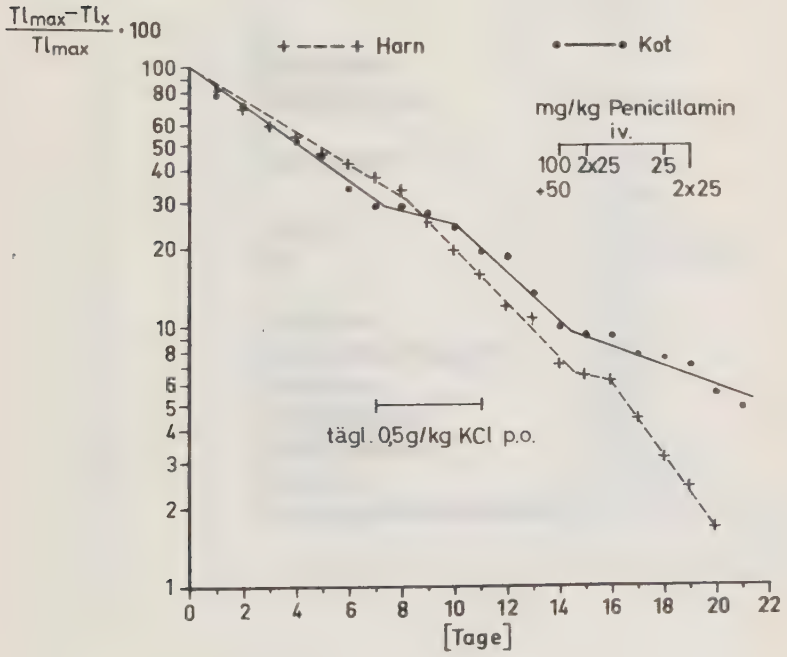


Abb. 25 Beeinflussung der Thalliumausscheidung durch KCl u. durch Penicillamin beim Hund
Futter: Reis : Fleisch = 7 : 4 (5 mg/kg Tl (I) im.)

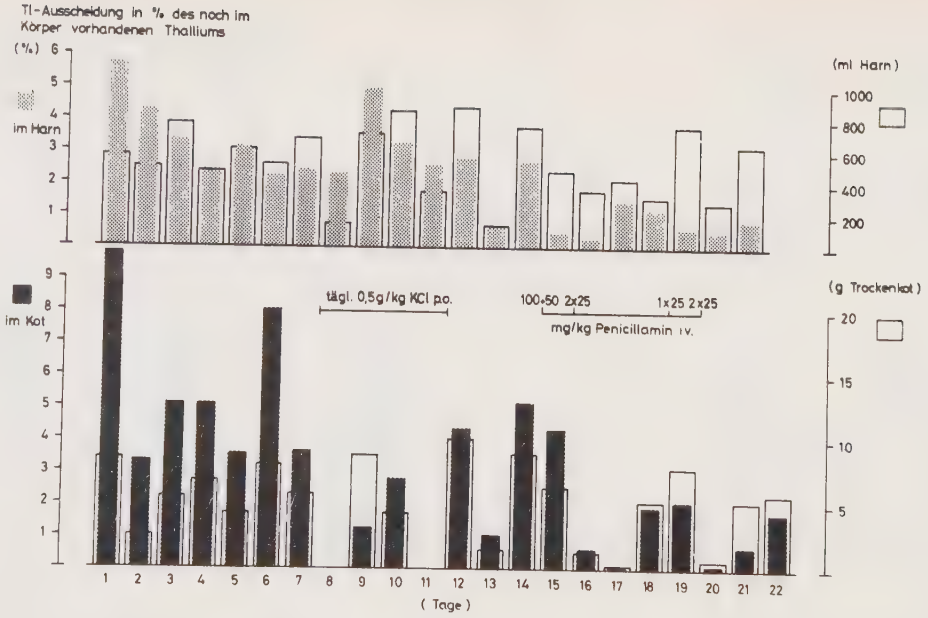


Abb. 26 Beeinflussung der Thalliumausscheidung durch KCl u. durch Penicillamin beim Hund
Futter: Reis : Fleisch = 7 : 4 (5 mg/kg Tl (I) im.)

Nach der halben Dosis erbrach das Tier heftig und zeigte anschließend Durchfall und Appetitlosigkeit. Die verabreichte Menge wurde daraufhin auf maximal 2x tgl. 25 mg/kg reduziert. Der Effekt auf die Thalliumausscheidung mit dem Harn entsprach etwa dem des KCl, während die Elimination über den Darm noch stärker als nach KCl unterdrückt wurde.

Ob das Erbrechen auf das Penicillamin zurückzuführen ist, muß als zweifelhaft gelten, denn bereits vor Therapiebeginn erbrach der Hund zweimal, nämlich am 2. und am 6. Tag nach der Thallium-Applikation.

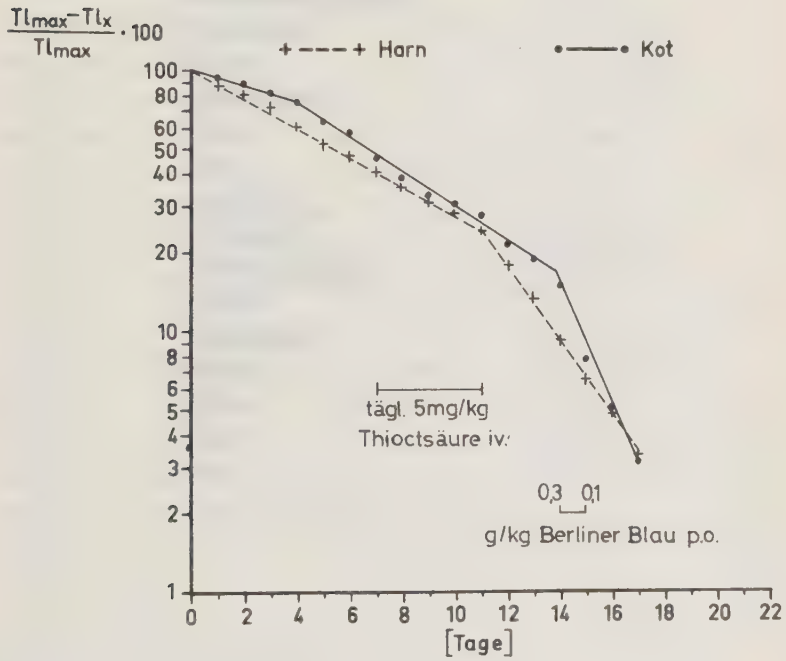


Abb. 27 Beeinflussung der Thalliumausscheidung durch Thioctsäure u. durch Berliner Blau beim Hund
Futter: Reis : Fleisch = 7 : 4 (5 mg/kg Tl (I) im.)

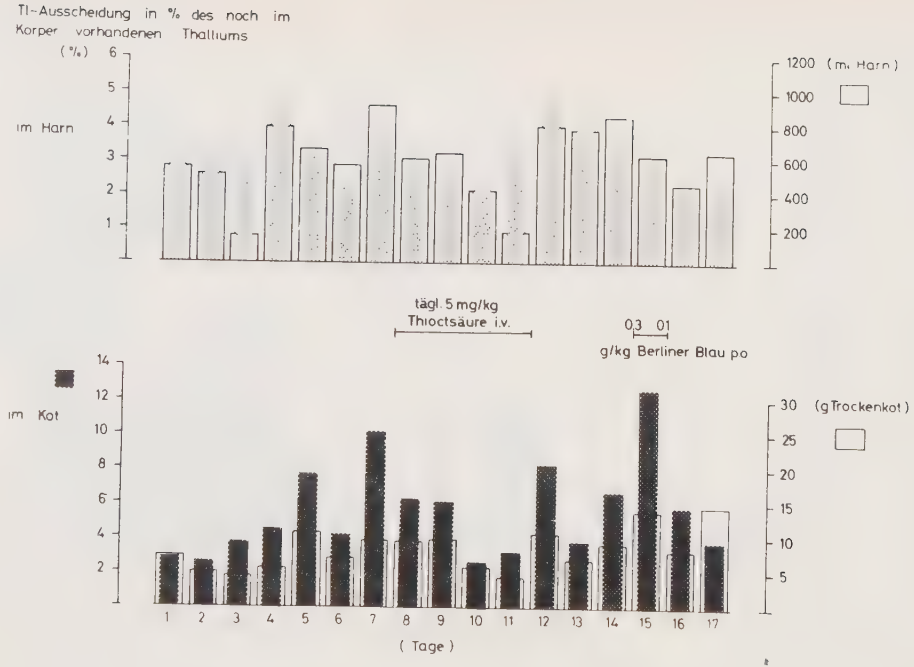


Abb. 28 Beeinflussung der Thalliumausscheidung durch Thioctsäure u. durch Berliner Blau beim Hund
Futter: Reis : Fleisch = 7 : 4 (5 mg/kg Tl (I) im.)

9) Thioctsäure, iv.

Thioctsäure s. α-Liponsäure soll in reduzierter Form mittels ihrer beiden SH-Gruppen ähnlich dem BAL Schwermetalle binden und eliminieren.
Die Thioctsäure ist nicht wasserlöslich. Sie ist zur intravenösen und intramuskulären Injektion in Propylenglykol gelöst unter dem Namen Thioctacid (R) im Handel.
Eine Dosis von täglich 5 mg/kg iv. vertrug das Versuchstier gut. Jedoch änderte sich zunächst nichts an den Ausscheidungsverhältnissen. Erst am 5. Tag nach Therapiebeginn setzte eine verstärkte Eliminierung von Thallium mit dem Harn ein (Abb. 27, 28).

10) Aminoaethylisothiuronium (AET)

Das Bromid des Aminoaethylisothiuronium (AET Br-HBr) ist wasserlöslich.
Im ersten Ausscheidungsversuch wurden einem Hund 50 bis 100 mg/kg AET in dünndarmlöslichen Gelatinekapseln gegeben (Abb. 15, 16). Die ungewöhnlich hohe Thalliumexkretion mit dem Kot zu Versuchsbeginn verringerte sich zunächst während der AET-Therapie. Erbrechen, anhaltender Speichelfluß und verminderte Futteraufnahme traten als Folge der Behandlung auf. Nachdem die AET-Gaben eingestellt worden waren, nahm die Eliminationsgeschwindigkeit für Thallium ständig zu.
Einem anderen Hund wurde AET intravenös in einer täglichen Dosis von 100 mg/kg injiziert (Abb. 23, 24). Die Substanz wurde für diesen Zweck zu 10 % in Wasser gelöst. Jetzt traten unerwünschte Wirkungen wie Muskelzittern, Erbrechen, starker Speichelfluß, Durchfall und Nickhautvorfall teilweise bereits während der Injektion auf. Die Thalliumausscheidung wurde, zumindest diejenige mit dem Harn, dabei eher gebremst. Für den Mißerfolg dieses Therapieversuches spielt sicher auch der späte Zeitpunkt der AET-Applikation eine Rolle.

11) Diätversuche

Fleischreiche und fleischarme Diät (Abb. 29, 30)

Die Einteilung in eine fleischreiche und in eine fleischarme Diät gestattet eine grobe Orientierung über die Möglichkeit, durch bestimmte Fütterungsarten die Ausscheidung von Thallium zu beschleunigen. Die wesentlichen Unterschiede zwischen beiden Diätformen sind aus der folgenden Zusammenstellung zu ersehen:

Tab. 8 Chemische Zusammensetzung von Fleisch und Kartoffeln

pro 100 g Substanz enthalten :		
	Fleisch, roh	Kartoffeln, roh
Proteine	16 g	2 g
Harnsäure	111 mg	6 mg
Purinbasen	37 mg	1 mg
Na^+	70 - 140 mg*	0,8 mg
K^+	290 - 360 mg*	410 mg
Phosphor	100 - 200 mg*	52 mg
Schwefel	100 - 200 mg*	29 mg

* Die Variationsbreite ergibt sich aus Angaben über den Gehalt in der Skelettmuskulatur und in Hohlorganen mit glatter Muskulatur (Geigy , Documenta 1962).

Gleiche Teile von gekochtem Rinderkopffleisch und Pansen wurden durch einen Fleischwolf gedreht, mit dem Kochwasser vermischt und gekühlt. Von der gelierten Masse erhielt der Versuchshund täglich 1500 g, entsprechend 1000 g Fleisch als Alleinfutter. Die Diät wurde seit dem 3. Tag vor der Thalliuminjektion angeboten. In der zweiten Versuchshälfte erhielt das Tier zerstampfte, gekochte Kartoffeln (Einwaage: 1000 g frische Kartoffeln), vermischt mit 200 g Fleischgelée. Das Kochwasser der Kartoffeln wurde nicht verwendet. Dadurch ist ein Verlust an Kationen und Anionen bis zu 50 % in Rechnung zu stellen.

Infolge der Fleischfütterung wurde weit mehr Thallium mit dem Harn eliminiert als in den vorangegangenen Versuchen. Das Verhältnis der Thalliumausscheidung mit dem Harn und dem Kot kehrte sich um . Bis zum Versuchsende wurden 53 % der applizierten Thalliummenge im Harn wiedergefunden.

Der Kot war bei fleischhaltiger Diät arm an Thallium. Ein ungeklärter Konzentrationsanstieg erfolgte am 4. Tag nach der Thalliumapplikation. Da die Gesamtausscheidung über den Darm bis zum Versuchsende nur 8,5 % betrug, drückt sich diese Abweichung in Abb. 29 in einer relativ hohen Stufe aus. Die Elimination verläuft vor und hinter der Stufe mit derselben Geschwindigkeit.

Die verstärkte Ausscheidung von Thallium mit dem Kot nach der Kartoffelfütterung be-

ruht auf der Erhöhung der Kotmenge. Die Thallium-Konzentration überstieg nicht die Werte, die während der Fleischfütterung erzielt wurden.

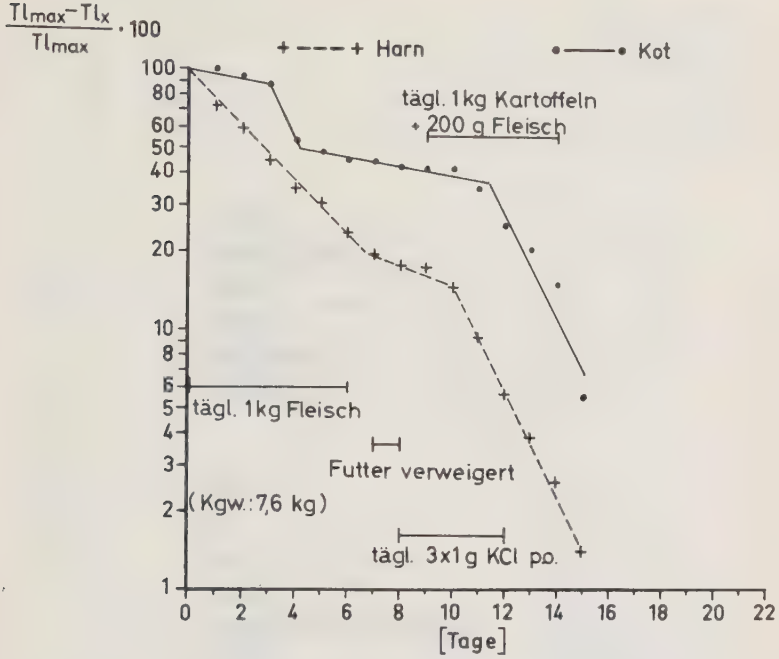


Abb. 29 Beeinflussung der Thalliumausscheidung durch fleischreiche u. durch fleischarme Diät beim Hund (5 mg/kg Tl (I) im.)

Pelletiertes Alleinfutter für Hunde, Fleisch roh u. gekocht (Abb. 31, 32)

Dem Hund dieses Versuches wurden 15 mg/kg Thallium intramuskulär injiziert. Als Fleischfutter erhielt er eine Zubereitung, wie sie im vorigen Versuch verwendet worden war. Das rohe Fleisch, das in der zweiten Phase des Versuches angeboten wurde, war grob entsehntes Rinderkopffleisch.

Die verfütterten Pellets sind unter der Bezeichnung "Altromin H - Alleinfutter für Hunde -" im Handel.

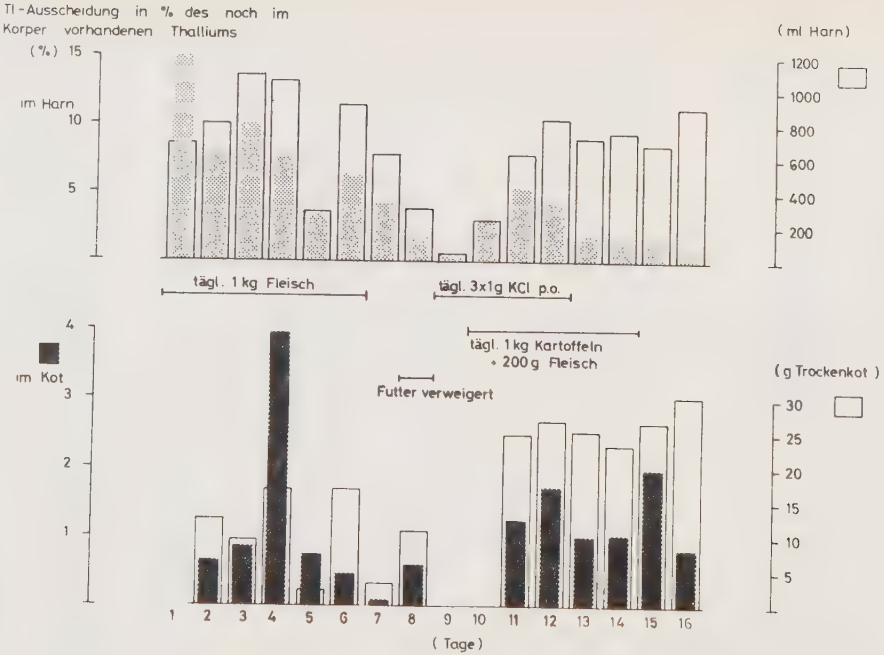


Abb. 30 Beeinflussung der Thalliumausscheidung durch fleischreiche u. durch fleischarme Diät beim Hund
(5 mg/kg Tl (I) im.)

Der Rohproteingehalt des Alleinfutters beträgt mindestens 23,4 %. Das Futter ist wie folgt zusammengesetzt:

36 %	Maisquellmehl	3 %	Futterknochenschrot
23 %	Weizenbollmehl	2,5 %	Maisschrot
15 %	Tiermehl	2 %	Süßmolkenpulver
6 %	Sojaschrot, extr.	1,85 %	Zucker
5 %	Fettkonzentrat	1,5 %	fish sol.
3 %	Fischmehl	1,15 %	Mineralstoffmischung

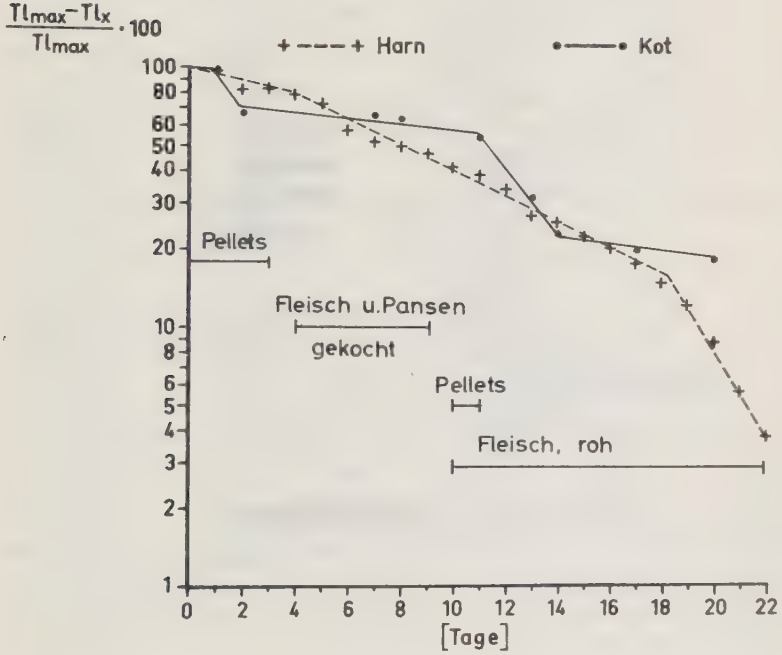


Abb. 31 Verlauf der Thalliumausscheidung nach Aufnahme von pelletiertem Alleinfutter u. von rohem u. gekochtem Fleisch beim Hund (15 mg/kg Tl (I) im.)

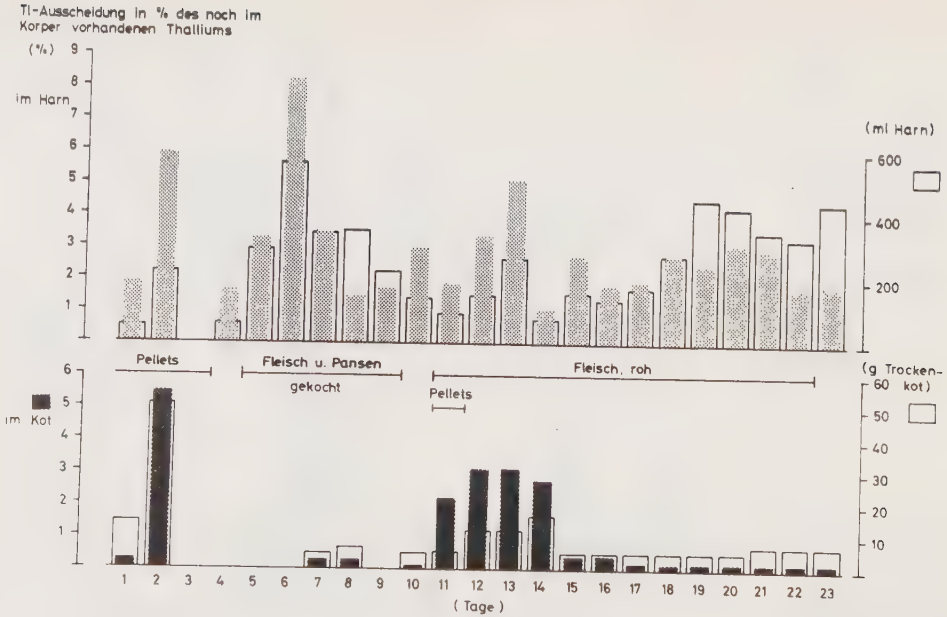


Abb. 32 Verlauf der Thalliumausscheidung nach Aufnahme von pelletiertem Alleinfutter und von rohem u. gekochtem Fleisch beim Hund (15 mg/kg Tl (I) im.)

Nach Applikation von 15 mg/kg Thallium verschlechterte sich das Allgemeinbefinden des Patienten merklich. Besonders die Futteraufnahme ließ in der ersten Versuchswoche stark nach. Am 4. Tag fiel zum ersten Mal ein Erythem am Unterbauch und in der Leistengegend auf. Innerhalb von 10 Tagen sank das Körpergewicht des Patienten von 5,7 kg auf 4,7 kg ab, und das Tier war stark geschwächt. Das Erythem hatte sich in dieser Zeit auf die Interdigitalspalten, die Achseln, die Perineal- und die Perilabialgegend ausgedehnt. Zusätzlich bestand eine mucopurulente Konjunktivitis, eine krustöse Blepharitis und Labiitis sowie eine Follikulitis der Sinushaare.
Da der Patient die Aufnahme der zubereiteten Fleischmasse bald verweigerte, wurden ihm zusätzlich an zwei Tagen Pellets angeboten, die er gern fraß. Infolgedessen war der Kot vom 11. bis zum 14. Versuchstag voluminös und enthielt vermehrt Thallium. Anschließend wurde auf Rohfleischfütterung umgestellt, wobei die Futteraufnahme wiederum zufriedenstellend war. Im Verlauf der nächsten Tage verringerten sich die Entzündungssymptome an der Haut, und das Allgemeinbefinden des Tieres besserte sich.
Bis zum Versuchsende wurden 17 % der applizierten Thalliummenge mit dem Kot und 45 % mit dem Harn ausgeschieden.

Pelletiertes Alleinfutter für Hunde, gekochtes Fleisch (Abb. 33, 34)

Wie im vorigen Versuch wurde "Altromin H" und zubereitete Fleischmasse verfüttert.

Ungewöhnlich ist die starke Thalliumelimination mit dem Harn am ersten Versuchstag. Sie wurde auch durch fleischhaltige Diät nicht annähernd erreicht. Bei der Fleischfütterung blieb der tägliche Thalliumgehalt im Kot jedoch wieder hinter dem des Harns zurück.
Durch Pelletfütterung zum Versuchsende konnte die Thalliumelimination über den Darm wieder gesteigert werden.

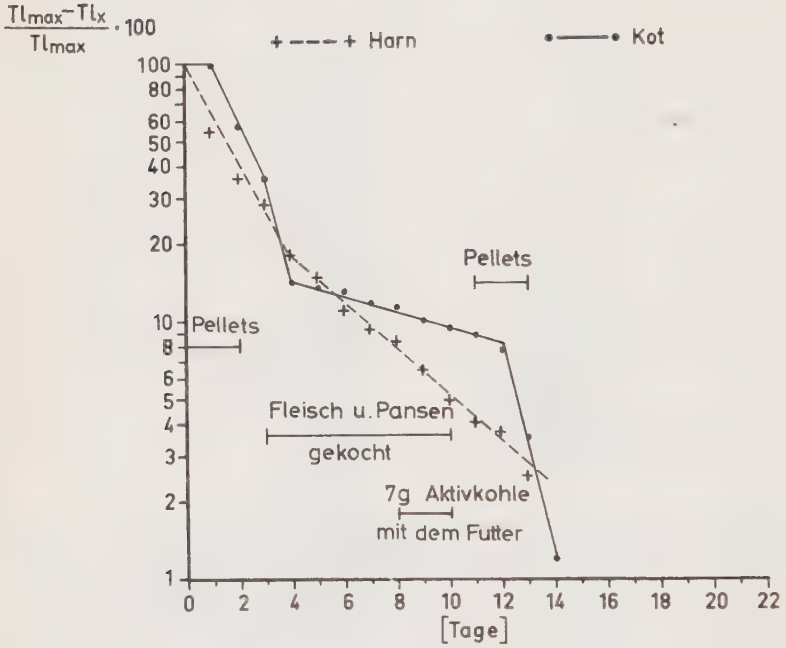


Abb. 33 Verlauf der Thalliumausscheidung nach Aufnahme von pelletiertem Alleinfutter u. von gekochtem, zum Teil mit Aktivkohle vermischtem Fleisch beim Hund (5 mg/kg Tl (I) im.)

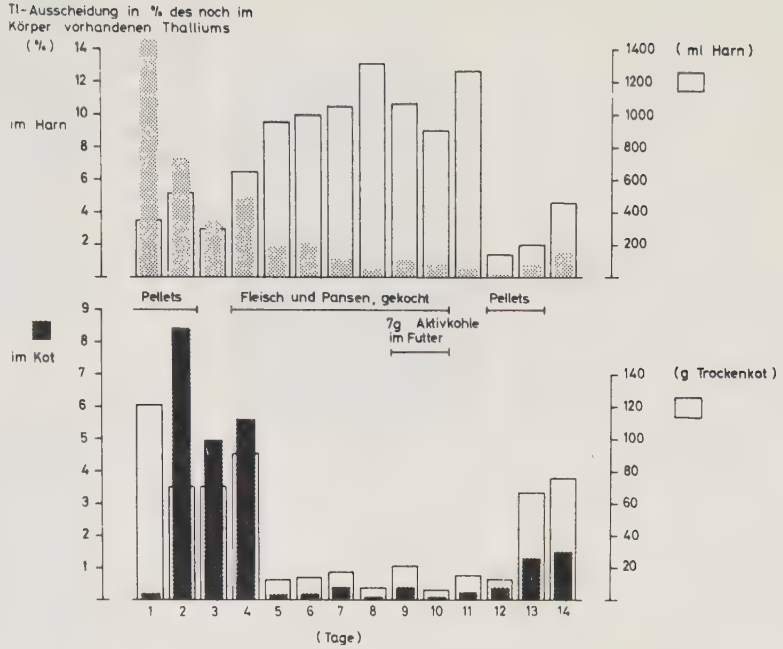


Abb. 34 Verlauf der Thalliumausscheidung nach Aufnahme von pelletiertem Alleinfutter und von gekochtem, zum Teil mit Aktivkohle vermischtem Fleisch beim Hund (5 mg/kg Tl (I) im.)

c) Morphologische Befunde an Haarwurzeln bei der Thalliumvergiftung

Für die erfolgreiche Therapie der Thalliumvergiftung ist es besonders wichtig, sie möglichst schnell und sicher zu identifizieren. Dadurch wird die Möglichkeit, das Gift rasch zu eliminieren, bedeutend verbessert.
Eine Inspektion der Haarwurzeln zum Erkennen einer Thalliumintoxikation ist denkbar einfach. Ausgerissene Haare werden gründlich mit Aceton gewaschen. Auf einen Objektträger wird Caedax aufgetropft und mit einem Deckglas abgedeckt. Die getrockneten Haare werden mit ihren wurzelseitigen Enden zwischen beide Gläser geschoben. Damit an den Wurzeln haftende Luft kein falsches positives Resultat vortäuscht, empfiehlt es sich, das in das Caedax eingebettete Wurzelende einige Male hin und her zu bewegen, bis sich keine Luftbläschen mehr von der Wurzel lösen. Bereits mit bloßem Auge sind Haare thalliumvergifteter Tiere daran zu erkennen, daß ihre Wurzeln im Auflicht gegen eine dunkle Unterlage kalkig weiß aussehen, während normale Haarwurzeln glasig grau erscheinen. Mikroskopiert man die veränderten Haare im Durchlicht, so bemerkt man, daß die Bulbi und eventuell die Ansätze der Haarschäfte dunkel sind. Diese Verdunklung läßt sich nicht bei pigmentierten Haaren ausmachen. In diesem Fall muß ein verdächtiges Haar im Dunkelfeld betrachtet werden. Bei der seitlichen Beleuchtung des Dunkelfeldes erscheint Pigment weiterhin hell- bis dunkelbraun, während die veränderten Bulbus- und Schaftanteile hell aufleuchten.

Von 24 Haarproben, die uns zusammen mit anderem Untersuchungsmaterial übersendet wurden, waren 8 Proben positiv (6 Hunde , 2 Katzen) und 15 Proben negativ (14 Hunde , 1 Katze). Diese Ergebnisse wurden durch die gleichzeitige Analyse von Harn, Kot oder Organen bestätigt. Eine Haarprobe führte zu einer falschen positiven Beurteilung. Dabei ist zu bedenken, daß die Nachweisbarkeit von Thallium im Urin zeitlich begrenzter ist als der Nachweis von Thallium-Banden im Haar. Bei besonders ausgeprägten Veränderungen an den Haarwurzeln fällt auf, daß ein Teil der Haare im Bereich der im Durchlicht verdunkelt erscheinenden Zonen abgebrochen ist. Das Bruchende ist dann unregelmäßig gezackt.

Vier Spitzbastarden wurden 8, 10 und 15 mg/kg Tl^+ in Form von Tl_2SO_4 intramuskulär injiziert. Aus den täglich entnommenen Haarproben von Rücken, seitlicher

Halspartie, Achseln und Brust wurden diejenigen Haare ausgewählt und mikroskopisch untersucht, die makroskopisch die hellsten Wurzeln hatten. Die ersten vereinzelten Veränderungen traten bei 8 mg/kg nach 8 Tagen, bei 10 mg/kg nach 13 Tagen und bei 15 mg/kg nach 7 Tagen auf. Vorzugsweise waren sie unter den Haaren der Achseln und der seitlichen Halspartie zu finden. Später vermehrte sich die Zahl der bandenhaltigen Haare, wobei Veränderungen auch an Rücken- und Brusthaaren sichtbar wurden. Bei der Nachuntersuchung der Hunde, die 10 mg/kg erhalten hatten, stellte sich heraus, daß auch noch nach 2 1/2 Monaten vereinzelt Haare zu finden waren, die Veränderungen, jetzt im Schaft, aufwiesen.

Abb. 35 - 37 Charakteristische Veränderungen an den Haarwurzeln thalliumvergifteter Hunde

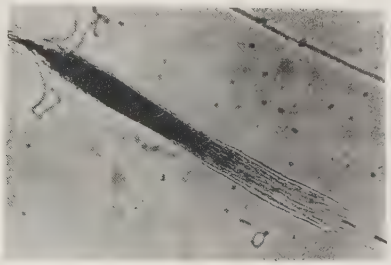


Abb. 35
(100 x vergrößert)

Abb. 36 (100 x vergrößert)

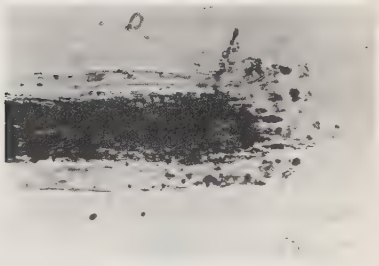


Abb. 37 (400 x vergrößert)

Besprechung der Versuchsergebnisse

Die Bestimmung der Thalliumausscheidung beim Hund nach subtoxischen Dosen von Tl_2SO_4 erforderte eine Analysenmethode, die ausreichend empfindlich und spezifisch ist und dennoch so einfach, daß Serienanalysen durchgeführt werden können. Thallium - (I) läßt sich aus Harn oder organischem Material, das vorher verascht wurde, mittels Dithizon aus stark alkalischer wässeriger Lösung in Essigsäureaethylester überführen. Durch einmaliges Ausschütteln gehen ca.80 % des gesamten Tl^+ aus der wässerigen Phase in den Ester über. Da auf gleiche Weise Ag, Au (III), Bi, Co, Cu (II), Fe (III), Hg (II), In, Ni, Pb, Pd (II), Sn (II) und Zn extrahiert werden (Koch und Koch-Dedic 1964), muß zur Abtrennung des Thalliums von den anderen Metallen chromatographiert werden.
Im allgemeinen wird Thallium auf dem Papierchromatogramm mit KJ angefärbt. Diller und Rex (1952) sowie Hauck (1961) geben als Nachweisgrenze 1 µg Tl an. Der hellgelbe TlJ-Fleck ist allerdings auf dem weißen Papier nicht gut zu sehen.

Für die quantitative Bestimmung von Thallium durch Polarographie ist TlJ wegen seiner geringen Wasserlöslichkeit ungeeignet. Der Thallium-Rhodamin B-Komplex ist dagegen mit der Lösung des Grundelektrolyten gut eluierbar.
Die Elektrodenspannung, bei der die Reduktion von Tl^+ zu Tl^0 erfolgt, ist besonders charakteristisch. Selbst bei Tieren, die gleichzeitig Tetracycline erhalten haben, kann Thallium bestimmt werden, was uv-spektroskopisch am Papierchromatogramm nicht möglich wäre. Tetracycline liegen meistens in großer Menge vor und erschweren infolge der starken gelb-grünen Fluoreszenz den Thalliumnachweis sehr. Eine andere Fehlermöglichkeit ergibt sich durch Spuren von Dithizon im Grundelektrolyt. Dithizon liegt mit seinem Halbstufenpotential von -0,53 V in unmittelbarer Nähe der Thalliumstufe von -0,49 V. Dieser Fehler kann durch genaue Kontrolle des Halbstufenpotentials vermieden werden.
Thalliumspuren, die auch normalerweise in tierischen Geweben zu finden sein könnten, werden nicht erfaßt. Weinig und Zink (1967) haben menschliche Leichenteile untersucht und dabei festgestellt, daß der natürliche Thalliumgehalt pro Gramm Gewebe bei Personen, die nicht in besonderem Maße der Kontamination mit Thallium ausgesetzt waren, im Nanogramm-Bereich liegt.

Diese Methode der Thalliumanalyse hat mit dazu beigetragen, daß bei kleinen Haustieren verschiedene Krankheitsfälle, deren Ätiologie zunächst ungeklärt war, als Thalliumvergiftungen identifiziert werden konnten.

Die Thalliumausscheidung im Harn und im Kot verläuft exponentiell über die Zeit. Die im Kot ausgeschiedene Thalliummenge ist von der Kotmenge abhängig. Das folgte aus Versuchen, in denen gut fressende Hunde das Gift schneller über den Darm eliminierten als Hunde, die wenig Futter aufnahmen.

Wegen der individuellen Unterschiede wurde die Änderung der Eliminationsgeschwindigkeit, d.h. die Eliminationsbeschleunigung nach Therapiebeginn, als Maß für die Wirksamkeit der Behandlung benutzt.

Überwiegend werden in der Literatur Vergiftungsfälle beschrieben, in denen lediglich der Verlauf der Thalliumausscheidung mit dem Harn kontrolliert wurde. Daher stehen Untersuchungen solcher Substanzen, von denen eine Wirkung auf die Ausscheidung des Thalliums über die Nieren erwartet wird, im Vordergrund.

Als eine Erfolg versprechende Substanz in diesem Sinne gilt das Kaliumchlorid. Seit dem Versuch von Lund (1956) und den Untersuchungen von Mullins und Moore (1960) sowie Gehring und Hammond (1964 , 1967) über die Penetrationsfähigkeit von Tl^+ durch die Zellmembran stellt man sich vor, daß Tl^+ und K^+ über den gleichen Carrier-Mechanismus durch die Zellmembran transportiert werden und sich gegenseitig verdrängen können.

Wahrscheinlich ist Kalium bei intravenöser Anwendung wirksamer als bei oraler, denn Lund (1956) hatte eine Steigerung der Thalliumausscheidung mit dem Harn um 80 % am Kaninchen erzielt. Er infundierte 1 Std. nach oraler Thalliumapplikation für 2 Std. 0,5 ml einer 1 %igen K_2SO_4 - Lösung pro Minute, entsprechend 5 mg/min, direkt in die Blutbahn.

Bei den Versuchen an Ratten war Lund (1956 a) weniger erfolgreich. Erhielten die Tiere innerhalb von 24 Std. nach intraperitonealer Thalliumapplikation 0,5 g/kg KCl per os und an den drei folgenden Tagen desgleichen, dann stieg die Thalliumausscheidung innerhalb von 7 Tagen von 35 % auf 43 % der applizierten Dosis an.

Eindrucksvoll ist das Ergebnis der Arbeit von Gehring und Hammond (1967). Nach zwei Fütterungsarten, die im Kaliumgehalt stark voneinander abwichen, wurden an zwei Hunden große Unterschiede in der Thalliumausscheidung beobachtet.

Das mit 0,3 mval K^+ / 100 g gefütterte Tier schied innerhalb von 14 Tagen nur ca. 30 % Thallium aus, das andere mit 25,3 mval K^+ / 100 g gefütterte dagegen 88 %.
In den eigenen Versuchen konnte mit oralen KCl-Gaben kein nennenswerter Erfolg erzielt werden (Abb. 25, 26, 29, 30). Wurde KCl als Lösung mit der Schlundsonde verabreicht, so war die Futteraufnahme so stark verschlechtert, daß die geringfügige Steigerung der Thalliumausscheidung mit dem Harn durch den Effekt des verminderten Kotabsatzes aufgehoben wurde. Während dieses Versuches wurde der K^+ - Gehalt des Harns flammenphotometrisch kontrolliert. Die durchschnittliche K^+ - Ausscheidung mit dem 24-h-Harn war von 300 mg auf 1300 mg gestiegen.

Eine intensivere und nachhaltigere Wirkung als KCl und Penicillamin zeigt die Thioctsäure (Abb. 27, 28): $CH_2(SH)-CH_2-CH(SH)-(CH_2)_4-COOH$

Die gute Lipoidlöslichkeit läßt vermuten, daß sie in die Körperzellen eindringen und dort Thallium komplex binden könnte. Der verzögerte Wirkungseintritt beruht vielleicht auf der allmählichen Freisetzung von Thallium.

Aussichtsreich ist der Versuch, einen Schutz des tierischen Organismus gegen Thallium durch AET-Applikation zu erzielen. Die geringe Verträglichkeit für den Hund erschwert jedoch seine Anwendung. Die Nebenwirkungen, die bei intravenöser Injektion auftraten, erinnern an den Effekt cholinerger Substanzen. Erbrechen, Durchfall, Tränen- und Speichelfluß und Nickhautvorfall sind Symptome, die durch Erregung des parasympathischen Nervensystems verursacht sein könnten. Der schnelle Eintritt dieser Wirkung, nämlich während der Injektion, ist unabhängig davon, ob AET Br · HBr lediglich in physiologischer Kochsalzlösung gelöst oder nach dem Vorschlag von Stavinoha u. Mitarb. (1959) kurz vor der Injektion mit NaOH neutralisiert wurde.
Die Ähnlichkeit des AET mit dem Acetylcholin läßt eine Reaktion mit cholinergen Rezeptoren durchaus möglich erscheinen: $\left[(H_2N)_2\overset{+}{=}C-S-CH_2-N^+H_3\right]^{2+}$

Bei oraler AET-Applikation beschränkten sich die Nebenwirkungen auf den Magen-Darm-Trakt. Stavinoha u. Mitarb. geben keine Nebenwirkungen bei Mäusen nach

intraperitonealer Applikation an. Daß sie sogar einen Schutz gegen Thallium feststellten, mag an dem frühzeitigen therapeutischen Einsatz liegen (maximal 11 Std. nach Thallium-Applikation).
Ein positiver Effekt auf die Thallium-Ausscheidung ließ sich in den eigenen Versuchen (Abb. 15, 16, 23, 24) nur nach relativ frühzeitiger oraler AET-Gabe feststellen. Die Wirkung bestand in einer Exkretionssteigerung über die Nieren. Die anschließende Behandlung mit Aktivkohle und Dithizon war stärker wirksam als gewöhnlich.

Die experimentelle Erprobung des Diphenylthiocarbazons in der Therapie der Thalliumvergiftung wurde auf Grund der guten Behandlungsergebnisse von Mather und Low (1960) unternommen. Nach Lund (1956 a) wirkt Dithizon sowohl auf im Darm befindliches Thallium als auch - nach Resorption - auf intrazellulär gebundenes Thallium. Daß Dithizon nach oraler Verabreichung resorbiert wird, wurde in den eigenen Versuchen an der Verfärbung des Harns erkannt. Auch stieg der Thallium-Gehalt sowohl im Kot als auch im Harn bedeutend an. War jedoch die Dosis hoch genug, um einen deutlichen Effekt auf die Ausscheidung mit dem Harn hervorzurufen, so traten auch toxische Wirkungen auf (Abb. 4, 9, 10). Die Höhe der Dosis lag in einem Fall mit 20 mg/kg 1x tgl. per os über 4 Tage weit unter den von Mather und Low empfohlenen Menge von 3x tgl. 70 mg/kg per os. Hier besteht eine Übereinstimmung mit den Erfahrungen von Alcade u. Mitarb. (1952), die die hohe Toxizität intravenös verabreichten Dithizons hervorheben. Sie widerlegen auch den Verdacht, es könnten unterschiedlich toxische Präparate von verschiedenen Herstellern stammen. Lund (1956 a) und Astolfi (1961) sind der Meinung, daß bei Überschreiten einer bestimmten Dithizon-Dosis die Toxizität von Thallium erhöht wird. Zumindest nach Angaben von Astolfi läßt sich jedoch vermuten, daß die höhere Mortalität der Versuchstiere ausschließlich der Dithizon-Einwirkung zugeschrieben werden kann, obgleich sie vom Autor dem Tl-Dz-Komplex angelastet wird. Die hohe Toxizität alleiniger Dithizongaben ohne vorangegangene Thallium-Intoxikation bei zwei Hunden widerspricht den Angaben von Lund über eine gute Verträglichkeit auch großer Dithizondosen. Das Lungenödem, das an sämtlichen Hunden der eigenen Versuche als Todesursache ermittelt wurde, fanden auch Alcade u. Mitarbeiter. Da neben dem Lungenödem auch eine übermäßige Blutfülle der Lunge und der Bauchhöhlenorgane bestand,

ist anzunehmen, daß zusätzlich zur toxischen Wirkung des Dithizons auf die Endothelien der Lungenkapillaren auch eine starke Herzinsuffizienz infolge der Herzklappenödeme das rasche Verenden der Tiere herbeigeführt hat.
Keine Beachtung fand bisher die Frage, in welcher Form Dithizon dem Patienten zuzuführen sei. Lediglich bei Chamberlain u. Mitarb. (1958) ist nachzulesen, daß Dithizon in einer Gummi-arabicum-Suspension verabreicht wurde. In eigenen Versuchen vertrugen Ratten eine mehrtägige Applikation von Dithizon in einer 1 %igen Gummi-arabicum-Suspension (8,5 - 17 mg Dz/ml) bis zu 3x tgl. 120 mg/kg. Bei einer vorgesehenen Dosierung von 4x tgl. 200 mg/kg (50 mg Dz/ml Suspension), die nach Lund (1956 a) nicht toxisch für Ratten sein soll, starben die ersten Tiere bereits am ersten Behandlungstag nach 3x 200 mg/kg. Diese Toxizität ist jedoch weit geringer als die von Dithizon, das entweder nur in Kapseln oder als reine wässerige Suspension Hunden und Ratten oral verabreicht wurde. Vielleicht sind die unterschiedlichen Erfahrungen mit Dithizon auf derartig verschiedene Applikationsweisen zurückzuführen.

Es hat sich bei den Ausscheidungsversuchen am Hund herausgestellt, daß die Thallium Elimination über den Darm leichter zu beeinflussen ist als die Ausscheidung über die Nieren. Der Thalliumgehalt des Darminhalts wird durch das Gleichgewicht von Resorption und Sekretion der Thalliumionen bestimmt. Durch Hemmung der Resorption kann die Thalliumausscheidung erheblich beschleunigt werden. Dafür kommen entweder Substanzen in Frage, die eine hohe Affinität zum Thallium besitzen und schlecht resorbierbar sind oder solche, die das Thallium auf Grund ihrer unspezifischen Adsorptionseigenschaften vor der Resorption schützen. Auch eine erhöhte Menge Darminhalt wirkt in diesem Sinne, denn die Thalliumkonzentration im Darm wird dabei zunächst gesenkt, und es bedarf einer zusätzlichen Sekretion von Ionen, bis sich das Gleichgewicht wieder einstellt. Daraus folgt, daß Kotmenge und -zusammensetzung, die sich durch die Ernährung beeinflussen lassen, bedeutungsvoll für die Ausscheidung von Thallium sind.

Zu den Substanzen, die Thallium im Darm binden könnten, zählen Dithizon und Ferricyanoferrat (Berliner Blau).
Bei oraler Applikation hat der nicht resorbierte Anteil des Dithizons jedesmal ein hohes Bindungsvermögen für Thallium gezeigt (Abb. 4 - 10).

Weit risikoloser, wenn auch weniger effektiv, ist die Behandlung mit K^+-gesättigtem Ferricyanoferrat. Von vier Versuchen waren nur zwei mäßig erfolgreich (Abb. 21, 22, 27, 28). Ein Versuch verlief negativ (Abb. 19, 20) und in einem weiteren wurden nur die beiden ersten Dosen mit einer leichten Erhöhung der Ausscheidung beantwortet (Abb. 23, 24).

In anderen Versuchen wurden Cellulose und Agar-Agar zur Vermehrung der Kotmenge verabreicht. Die mit dem Futter gegebene pulverisierte Cellulose hätte die Trockenkotmenge steigern müssen. Die Erhöhung der täglichen Kotmenge war jedoch unbedeutend und die Konzentration von Thallium im Kot während der Applikation nicht verändert. Es war kein Unterschied festzustellen, ob einfache oder phosphorylierte Cellulose verfüttert wurde, obwohl phosphorylierte Cellulose stärkere Ionenaustauscher-Eigenschaften besitzt. Daß sich dennoch in Abb. 19 eine Zunahme der Eliminationsgeschwindigkeit mit dem Kot gegen Ende der Behandlungszeit abzeichnet, liegt an der plötzlich auftretenden Ausscheidung größerer Kotmengen an zwei Tagen (Abb. 20).

Das Agar-Fleisch-Futter ergab ein großes Kotvolumen und hohen Thalliumgehalt (Abb. 6). Der Anteil des Agars an der giftbindenden Wirkung wird besonders deutlich, wenn man das Ergebnis dieses Versuches mit dem nach ausschließlicher Fleischfütterung vergleicht (Abb. 29 - 34).

Aktivkohle, die als wässrige Suspension in den Zwischenfutterzeiten gegeben wurde, hatte regelmäßig einen guten eliminierenden Effekt (Abb. 11 - 16). Die Therapie der Thalliumvergiftung mit Aktivkohle ist nicht nur eine "Erste-Hilfe-Maßnahme" zur Eliminierung des noch nicht resorbierten, oral aufgenommenen Thalliums, obwohl die absolute Giftmenge, die pro Gramm Aktivkohle im Darm absorbiert wird, bei frühzeitiger Applikation besonders groß ist. Völlig wirkungslos ist die Aktivkohle, wenn sie mit dem Futter vermengt wird (Abb. 33, 34). Die Adsorptionskapazität der Kohle wurde, besonders da es sich um breiige Nahrung handelte, bereits im Futternapf derart abgesättigt, daß keine Bindungskapazität für das Gift mehr verblieb.

Andererseits eröffnet sich so die Möglichkeit einer spezifischen Ausrichtung der Adsorptionskraft. Wird die unspezifische Bindungskraft der Aktivkohle für die Adsorption einer Substanz ausgenutzt, die ihrerseits eine hohe Affinität zu Thallium hat, könnte dadurch die Selektivität der Kohle für das Gift gesteigert werden. Die Ausscheidung von

Thallium nach Applikation eines Aktivkohle-Dithizon-Gemisches bestätigt die Richtigkeit dieser Vermutung. Obwohl die Kohle nur mit ungelöstem Dithizon mittels Ultraschall in Wasser suspendiert wurde, ließen sich mit dieser Aufschwemmung die besten Behandlungsergebnisse erzielen. Dadurch wird Polakowski (1968) widerlegt, der bei der gemeinsamen Applikation von Aktivkohle und Dithizon einen Antagonismus beider Stoffe in der Behandlung der Thalliumvergiftung vermutete.

In den Versuchen, in denen verschiedene Futterarten erprobt wurden, ließ sich der geringe Thalliumgehalt des Kotes nach Fleischfütterung wiederholt demonstrieren (Abb. 29 - 34). Der im Verhältnis zu anderen Versuchen stark erhöhte Gehalt im Harn mag seine Ursache in der langsamen Thalliumausscheidung über den Darm haben.

Die eliminierende Wirkung des pelletierten Alleinfutters liegt zwischen derjenigen ausschließlicher Fleischdiät und derjenigen kombinierter Reis-Fleisch-Fütterung mit überwiegendem Reisanteil, da Thallium zu etwa gleichen Anteilen mit dem Harn und mit dem Kot ausgeschieden wird (Abb. 32, 34).
Bei allen Substanzen, die eine entgiftende Wirkung über den Darm ausüben, fällt auf, daß deren Effektivität nach ca. 3 Behandlungstagen stark nachläßt. Möglicherweise geht die Gleichgewichtseinstellung zwischen intra- und extrazellulärem Thallium so langsam vor sich, daß eine Pause notwendig ist, um die Wirksamkeit Thallium eliminierender Substanzen wieder zur Geltung zu bringen.

Die Möglichkeit der Schnelldiagnose an ausgerissenen Haaren besteht bei der Thalliumvergiftung in begrenztem Maße. Die Veränderungen der Haarstruktur treten bereits bei einer Thalliumdosis auf, die in der Regel gerade erst geringgradige Inappetenz und leichte Erytheme verursacht. Werden bei solchen Symptomen Veränderungen der Haarwurzeln entdeckt, muß man annehmen, daß die Giftaufnahme mindestens 7 - 10 Tage zurückliegt. Versuche in dieser Hinsicht mit letalen Thalliumdosen erfolgten beim Hund nicht. Im späteren Vergiftungsstadium ist das Hauptaugenmerk auf den Haarschaft zu richten. Die Thalliumbanden sind um das Maß des inzwischen erfolgten Haarwachstums distal verschoben. Die Differenzierbarkeit zwischen Melanin und Gasbläschen im Dunkelfeld gestattet es, die Befunde von Ludwig (1961) zu bestätigen, wonach die Thalliumbanden nicht durch Melanin sondern durch "Lufteinschlüsse" verursacht werden.

Damit läßt sich der Befund von Thyresson (1951 a) in Zusammenhang bringen, der eine Vakuolisierung der Zellen des Stratum spinosum in der Epidermis junger Ratten nach Thalliumvergiftung beobachtete.
Die positiven Haarproben aus der Klinik für kleine Haustiere wiesen Veränderungen nur in den Wurzeln auf. Leider waren keine genaueren Angaben über Menge des Giftes und Zeitpunkt der Giftaufnahme zu ermitteln, so daß keine Korrelation herzustellen war.

Es muß betont werden, daß nur ein Teil der Haare bei positivem Befund verändert ist, in leichten Fällen sogar nur vereinzelte. Es bereitet jedoch keine Schwierigkeit, aus einer kleinen Probe durch makroskopische Selektion auf einer dunklen Unterlage die verdächtigen Haare herauszufinden, um sie eingehender untersuchen zu können.

Zusammenfassung

Eine Literaturübersicht über Resorption, Verteilung, Wirkungsweise und Ausscheidung von Thallium sowie über die bisher bekannten Therapiemöglichkeiten der Thalliumvergiftung leitet die Arbeit ein.

Es wird eine Methode der polarographischen Analyse zur Erfassung von Tl^+ in biologischem Material beschrieben, mit deren Hilfe bis zu 1 µg Tl^+ quantitativ und bis zu 0,2 µg qualitativ erfaßbar sind.

Hunden wurden 5 mg/kg Tl (I) intramuskulär injiziert und über etwa 3 Wochen die tägliche Thalliumausscheidung mit dem Harn und mit dem Kot gemessen. Die Elimination erfolgte nach einer Exponentialfunktion. Am wirksamsten ließ sich die Ausscheidung über den Darm steigern. Die größte Beschleunigung erfuhr die Giftausscheidung nach der gleichzeitigen oralen Applikation einer wässerigen Suspension von Aktivkohle (ca. 1 g/kg) und Dithizon (bis zu 100 mg/kg) 1 bis 2x täglich. Weit weniger wirksam waren Ferricyanoferrat, Aktivkohle und Agar-Agar.
Die alleinige orale Gabe von Dithizon, die in einer Dosis von 20 mg/kg/Tag und mehr vielfach in Lehrbüchern empfohlen wird, ist zur Therapie nicht geeignet, weil Dithizon beim Hund zum tödlichen Lungenödem führt. Die Toxizität des Dithizons

wie auch die Schutzwirkung von Aktivkohle zusammen mit Dithizon wurden wiederholt bei der akuten Thalliumvergiftung beobachtet und an der Ratte bestätigt.

Die Behandlung eines außerordentlich schwer vergifteten Katers hat gezeigt, daß durch mehrtägige Fütterung mit Milch und geschlagenen Eiern durch die Schlundsonde und durch die Gabe von Aktivkohle mit Dithizon auch Tiere gerettet werden können, die sonst mit Sicherheit sterben würden.

Veränderungen an den Haaren thalliumvergifteter Tiere wurden eingehend beschrieben. Die mikroskopische Untersuchung der Haare ist zur Diagnostik der Thalliumvergiftung brauchbar.

Literaturverzeichnis

Alcade, V., A. Colás, F. Grande u. V. Peg — Ineficacia de la ditizona como agente diabetógeno en el perro. Rev. esp. Fisiol. 8, 175-85 (1952)

Arnold, W., J.J. Herzberg, E. Ludwig u. H. Sturde — Die Dynamik des Haarausfalls bei Thallium-Vergiftung. Eine Korrelation klin., histol. u. toxikol. Befunde. Arch. klin. exp. Derm. 218, 396-414 (1964)

Astolfi, E. — Tratamiento quelante ditizónico de la intoxicación tálica. Arch. argent. Pediat. 56, 38-42 (1961)

Astolfi, E., S.W. Malamud, J.L. Berra u. A. Labadie — Abdomen agudo por intoxicación tálica. Estudio experimental. A propósito de ocho observaciones clinicas. Pren. med. argent. 52, 1442-45 (1965)

Bass, M. — (Leserzuschrift) J. Amer. med. Ass. 191, 346 (1965)

Becker, K. — Z. f. angew. Zool. 52, 173-96 (1965) zit. in: Hermann, G. Bundesgesundheitsblatt 12, 129-37 (1969)

Becker, K. — Der prakt. Schädlingsbek. 20, 84-87 (1968) zit. in: Hermann, G. ebd.

Becker, K. — Die Entwicklung der Rattenbekämpfung in der Bundesrepublik Deutschland seit 1945. Bundesgesundheitsblatt 12, 97-105 (1969)

Bokk, M.I. u. L.A. Il'in — Study of drugs reducing the absorption of thallium-204 in the gastrointestinal tract (russ.) Radiobiologija 5, 434-39 (1965)

Brězina, M. u. P. Zuman — Die Polarographie in d. Medizin, Biochemie u. Pharmazie. Leipzig 1956

Burger, A. u. K. Starke — Beeinflussung der ATPase aminspeichernder Granula von Nebennierenmark u. Milznerven durch Thallium. Experientia (Basel) 25, 578-79 (1969)

Butcher, E.O. — The effects of thallium and hair growth in the rat. J. Soc. Cos. Chem. 15, 129-36 (1964)

Chamberlain, P.H., W.B. Stavinoha, H. Davis, W.T. Kniker u. T. Panes — Thallium poisoning. Pediatrics 22, 1170-82 (1958)

Chobot-Maciejewska, H., L. Dembińska-Widy, K. Dzikowski u. W. Zagajewski	Thallium poisoning diagnosed by hair examination (poln.) Pol. Tyg. lek. 19, 264-66 (1964)
Diller, H. u. O. Rex	Papierchromatographischer Nachweis von Thallium in der toxikologischen Analyse. Z. anal. Chem. 137, 241-44 (1952)
Doherty, D.G., R. Shapira u. W.T. Burnett	J. Amer. chem. Soc. 79, 5667 (1957)
Działek, S.	Detoxicating action of various preparations in guinea pigs poisoned with thallium compounds (poln.) Med. Pracy. 16, 102-08 (1965)
Eldjam, L. u. A. Pihl	Pharmacol. Rev. 10, 437 (1958) zit. in: Melching, H.-J. u. C. Streffer Fortschr. Arzneimittelforsch. 9, 11 (1966)
Flesch, P.	Inhibition of keratinizing structures by systemic drugs. Pharmacol. Rev. 15, 653-71 (1963)
Fretwurst, F. u. F.W. Lochmann	Akute Thalliumvergiftung. Arch. Toxikol. 15, 327-33 (1954/55)
Frey, J. u. M. Schlechter	Experimentelle Untersuchungen über die Ausscheidungsgröße des Thalliums in verschiedenen Körperflüssigkeiten. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 193, 530-38 (1939)
Gehring, P.J. u. P.B. Hammond	The uptake of thallium by rabbit erythrocytes. J. Pharmacol. exp. Ther. 145, 215-21 (1964)
Gehring, P.J. u. P.B. Hammond	The interrelationship between thallium and potassium in animals. J. Pharmacol. exp. Ther. 155, 187-201 (1967)
Geigy	Documenta Geigy Wissenschaftliche Tabellen Basel 1960
Gettler, A.O. u. L. Weiss	Thallium poisoning . Amer. J. clin. Path. 13, 422-29 (1943)
Grosfeld, J.C.M. u. A.F.P. Coremans	Thalliumvergiftiging. Ned. T. Geneesk. 106, 1432-36 (1962)
Gross, P., E. Runne u. J.W. Wilson	Studies on the effect of thallium poisoning of the rat J. invest. Derm. 10, 119-34 (1948)
Grunfeld, O. u. G. Hinostroza	Thallium poisoning. Arch. intern. Med. 144, 132-38 (1964)
Hauck, G.	Ein einfacher, empfindlicher Nachweis von Thallium. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 51, 570-71 (1961)
Herzberg, J.J.	Cytostatische Alopecien einschließlich Thallium-Alopecien. Arch. klin. exp. Derm. 227, 452-68 (1966/67)

Heydlauf, H. — Ferric-cyanoferrate(II): An effective antidote in thallium poisoning. Europ. J. Pharmacol. 6, 340-44 (1969)

Heyndrickx, A. — Toxicologie van het thallium. Verh. vlaam. Akad. Geneesk. Belg. 19, 333-68 (1957)

Heyndrickx, A., F. Marchetti, G. Moreno u. M.H. Faes — Absorption, localisation et élimination du thallium sur rats en présence du sel tétrasodique de l'acide éthylène-diaminotétracétique. J. Pharm. Belg. 17, 31-39 (1962)

Jackson, R. u. R.J. Block — J. biol. Chem. 122, 425 (1938) zit. in: Gross, P., E. Runne u. J.W. Wilson (1948) s.d.

Kaltenmaier, W.F. — Die subakute Thalliumvergiftung. Med. Diss. Heidelberg 1956

Klimmer, O.R. — Therapiewoche 13, 374 (1963) zit. in: Klimmer, O.R. Arch. Toxikol. 24, 15-29 (1968)

Koch, O.G. u. G.A. Koch-Dedic — Handbuch der Spurenanalyse. Berlin 1964

Königsbauer, H. — Experimenteller Beitrag zum Mechanismus der Thallium-Epilation bei der weißen Maus. Arch. Derm. Syph. (Berl.). 190, 1-16 (1950)

Kostanecki, W. u. E. Kwiatkowska — Über die Haarmelanogenese bei Thalliumvergiftung und nach der lokalen Anwendung von Quecksilber. Z. Haut- u. Geschl.-Kr. 41, 41-47 (1966)

Kurnatowski, A. u. P. Polakowski — Morphologic studies of the kidneys in experimental thallium poisoning treated with dithizone (poln.) Pat. pol. 17, 455-65 (1966)

Leopold, G., E. Furukawa, W. Forth u. W. Rummel — Vergleichende Untersuchung der Resorption von Schwermetallen in vivo und in vitro. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 263, 275-76 (1969)

Lienert, E. u. E. Sebesta — Wien. tierärztl. Mschr. 40, 327 (1953)

Ludwig, E. — Pathognomonische Haarbefunde bei Thalliumvergiftung und deren Deutung. Hautarzt 12, 251-59 (1961)

Lund, A. — Distribution of thallium in the organism and its elimination. Acta pharmacol. (Kbh.) 12, 251-59 (1956)

Lund, A. — The effect of various substances on the excretion and the toxicity of thallium in the rat. Acta pharmacol. (Kbh.) 12, 260-68 (1956 a)

Marczenko, Z.	Odczynniki organiczne w analizie nieorganicznej. Warszawa 1959. zit. in: Polakowski, P. Pol. Arch. Med. wewn et. 38, 355-60 (1967)
Mather, G.W. u. D.G. Low	Thallium intoxication in dogs. J. Amer. vet. med. Ass. 137, 544-49 (1960)
Merck Index, The	An Encyclopedia of Chemicals and Drugs. Merck Co., Inc., Rahway, N.J., U.S.A. 1968
Moeschlin, S. u. B. Demiral	Schweiz. med. Wschr. 82, 57 (1952) zit. in: Moeschlin, S. Klinik und Therapie der Vergiftungen. Stuttgart 1964
Mrozikiewicz, A.u. W. Widy	On the detoxifying effects of chelaton and other frequently used in therapeutic preparations in thallium poisoning (poln.) Pol. Tyg. lek. 17, 1900-1902 (1962)
Mullins, L.J. u. R.D. Moore	The movements of thallium ions in muscle. J. gen. Physiol. 43, 759-73 (1960)
Munch, J.C., H.M. Ginsburg u. C.E. Nixon	The 1932 thallotoxicosis outbreak in California. J. Amer. med. Ass. 100, 1315-19 (1933)
Noirfalise, A., R. Versie u. C. Heusghem	Thallium poisoning and its antidotes (franz.). Ann. Biol. clin. 24, 717-25 (1966)
Pflanzenschutzmittel-Verzeichnis der Biologischen Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft in Braunschweig	Braunschweig 1968
Polakowski, P.	Pharmacotherapy of thallium poisoning (poln.) Pol. Arch. Med. wewnet. 38, 355-60 (1967)
Rauschke, J.	Über Art, Entstehung und Spezifität der morphologischen Haarbefunde bei Thalliumvergiftung. Acta Med. leg. soc. (Liège) 16, 103-16 (1963)
Reed, D., J. Crawley, S.N. Faro, S.J. Pieper u. L.T. Kurland	Thallotoxicosis. J. Amer. med. Ass. 183, 516-22 (1963)
Roche, L., J. Motin, J.-J. Demiaux, M. Jeannerod u. J. Pellet	Intoxication aiguë par le sulfate de thallium. Lyon med. 212, 71-75 (1964)
Schwetz, B.A., P.V. O Neil, F.A. Voelker u. D.W. Jacobs	Effects of diphenylthiocarbazone and diethyldithiocarbamate on the excretion of thallium by rats. Toxicol. appl. Pharmacol. 10, 79-88 (1967)
Shaw, P.	Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 30, 488-89 (1933)
Skelley, J.F. u. K.L. Gabriel	Thallium intoxication in the dog. Ann. N.Y. Acad. Sci. 111, 612-17 (1964)
Smith, D.H. u. R.A. Doherty	Thallitoxicosis. Pediatrics 34, 480-90 (1964)

Specht, W. u. D. Rohner	Bestimmung von Thalliumspuren in menschlichen Haaren mittels Neutronenaktivierungsanalyse. Arch. Toxikol. 18, 359-67 (1960)
Stavinoha, W.B., G.A. Emerson u. J.B. Nash	The effects of some sulfur compounds on thallotoxicosis in mice Toxicol. appl. Pharmacol. 1, 638-46 (1959)
Sunderman, F.W., jr.	Diethyldithiocarbamate in thallium poisoning Amer. J. med. Sci. 253, 209-223 (1967)
Testoni, P.	Arch. int. Pharmacodyn. 44, 328-351 (1933)
Thomas, F., Heyndrickx, A. u. W. van Hecke	Thalliumgehalt in menschlichen Knochen Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 54, 91-98 (1963/64)
Thyresson, N.	Experimental investigation on thallium poisoning Acta derm.-venereol. (Stockh.) 30, 417-41 (1950)
Thyresson, N.	The influence of dietary factors, especially brewer's yeast, cystine and B vitamins, on the course of chronic thallium poisoning in the rat. Acta derm.-venereol. (Stockh.) 30, 9-26 (1950 a)
Thyresson, N.	Experimental investigation on thallium poisoning. Acta derm.-venereol. (Stockh.) 31, 3-26 (1951)
Thyresson, N.	Experimental investigation on thallium poisoning. Acta derm.-venereol. (Stockh.) 31, 133-46 (1951a)
Truhaut, R.	Recherches sur la toxicologie du thallium Paris 1958
Verstraete, A., J.van der Stock u. J. de Schepper	Thalliumintoxicatie bij de kleine huisdieren Vlaams diergeneesk. T. 34, 124-30 (1965)
Wald, I. u. A. Fanti	On the problem of the treatment of thallium poisoning (poln.) Pol. Tyg. lek. 17, 1386-87 (1962)
Weinig, E. u. P. Zink	Über die quantitative massenspektrometrische Bestimmung des normalen Thallium-Gehaltes im menschlichen Organismus Arch. Toxikol. 22, 255-74 (1967)
Widy, W.	Die Pigmentansammlungen in den Haarwurzeln bei Thalliumvergiftungen Hautarzt 10, 216-18 (1959)

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. H. Kewitz, der mir diese Arbeit ermöglichte.

Herrn Dr. K. Hansen verdanke ich viele Anregungen zu dem gestellten Thema.

Lebenslauf

Am 29. September 1941 wurde ich, Michael Kunde, in Berlin geboren. Hier besuchte ich von 1947 - 1953 die Grundschule. Von 1953 - 1957 war ich Schüler der 2. Oberschule Wissenschaftlichen Zweiges in Berlin-Neukölln. Anschließend erhielt ich eine Ausbildung als Ingenieurschul-Praktikant. Nach deren Absolvierung besuchte ich von 1959 - 1962 die staatliche Ingenieurschule Beuth in Berlin. Neben einer Tätigkeit als Werkstudent war ich von 1962 - 1963 Schüler eines Abendgymnasiums in Berlin.

Die Reifeprüfung für Schulfremde legte ich im November 1963 in Berlin ab.

Anschließend ließ ich mich an der Veterinärmedizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin immatrikulieren.

In Berlin bestand ich im Oktober 1965 die tierärztliche Vorprüfung und im November 1968 die tierärztliche Prüfung.

Am 10. Januar 1969 erhielt ich die Bestallung als Tierarzt. Seitdem bin ich als wissenschaftlicher Assistent am Institut für Veterinär-Pharmakologie und -Toxikologie der Freien Universität Berlin beschäftigt.

Druck: Dissertationsdruckstelle, 1 Berlin 33